(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2004-523530

(P2004-523530A)

(43)公表日　平成16年8月5日(2004.8.5)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
C07D 209/18	C07D 209/18	4C034
A61K 31/454	A61K 31/454	4C063
A61K 31/496	A61K 31/496	4C084
A61K 31/5377	A61K 31/5377	4C086
A61K 38/00	A61K 45/00	4C204

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 451 頁）　最終頁に続く

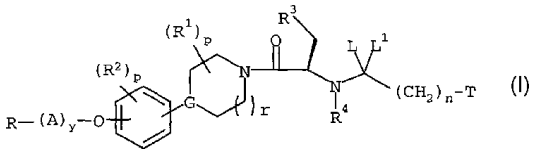
(21)出願番号　特願2002-559419(P2002-559419)
(86)(22)出願日　平成14年1月23日(2002.1.23)
(85)翻訳文提出日　平成15年7月23日(2003.7.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2002/000515
(87)国際公開番号　WO2002/059117
(87)国際公開日　平成14年8月1日(2002.8.1)
(31)優先権主張番号　60/263,471
(32)優先日　平成13年1月23日(2001.1.23)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　590005922
イーライ・リリー・アンド・カンパニー
ＥＬＩ　ＬＩＬＬＹ　ＡＮＤ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国４６２８５インディアナ州　インディアナポリス市、リリー・コーポレイト・センター
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100103230
弁理士　高山　裕貢
(74)代理人　100087114
弁理士　齋藤　みの里

最終頁に続く

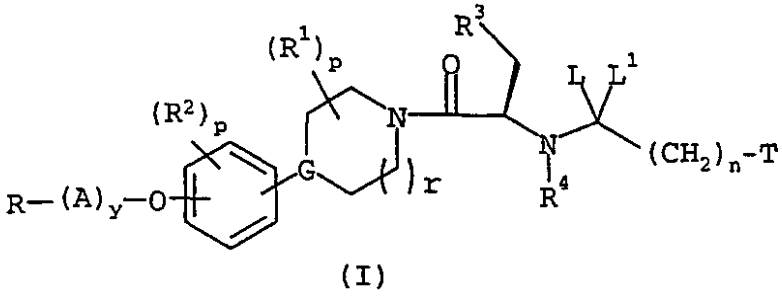
(54)【発明の名称】メラノコルチン受容体アゴニストとしてのピペラジンおよびピペリジン誘導体

(57)【要約】
本発明は、肥満、糖尿病ならびに男性および／または女性の性的機能不全の治療に有用な式（Ｉ）のメラノコルチン受容体アゴニストに関する。



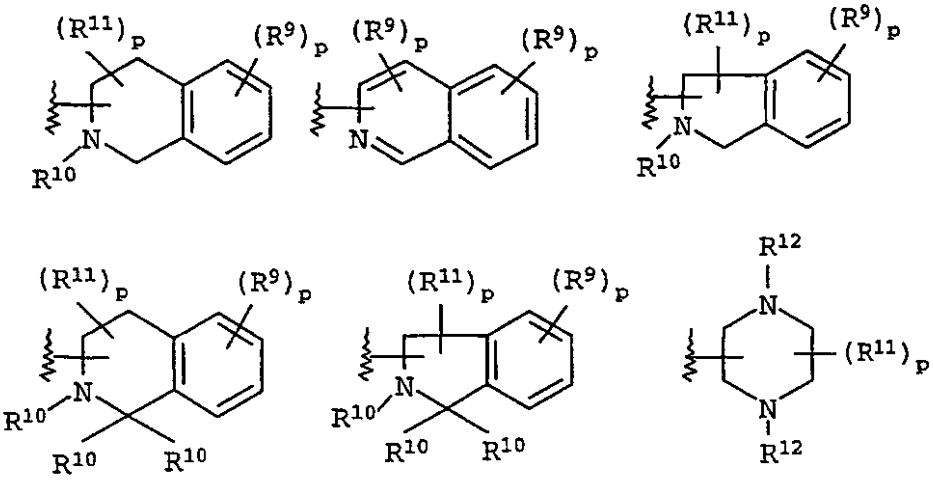
(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

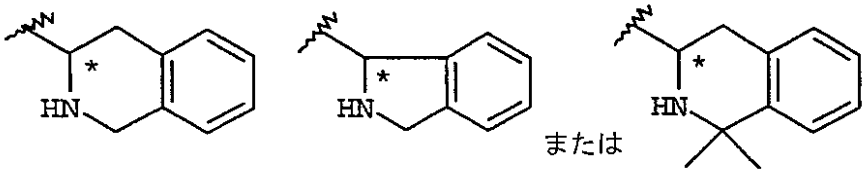
［式中、Ｇは、CR^1またはN；
ＡはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
ＬおよびＬ^{1}は独立して水素または一緒になってオキソ；
Ｔは：
【化２】



Ｒは：ｙが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Ｒは：ｙが0または1である場合；
ヘテロシクリル、ただし、ｙが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および
ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；
R^1は独立して：
水素、$CONH(C_1$－C_8アルキル)、C_1－C_8アルキル、(D)フェニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはオキソ、ただし、オキソはただし、オキソは、ＧがＮである場合にアミド結合を形成する窒素に結合する炭素と同じ炭素に結合しない；
R^2は独立して：
水素、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはC_1－C_4ハロアルキル；
R^3は独立して：
アリールまたはチエニル；
ここで、アリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C_1－C_8アルキル、(D)C_3－C_7シクロ

アルキル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4ハロアルキルおよびC_1－C_4ハロアルキルオキシから選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい；
R^4は独立して：
水素、C_1－C_8アルキル、$C(O)R^8$、$C(O)OR^8$、C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nO(C_1$－C_8アルキル)（ここで、ｎは2－8）；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1$－C_4ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^9は独立して：
水素、ヒドロキシ、(D)シアノ、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_4ハロアルキル、(D)ヘテロシクリル、$(D)C(O)R^8$、$(D)C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$、C_1－C_8アルキル－$N(R^8)_2$、$(D)OR^8$、$(D)OCOR^8$、$(D)OC(O)N(R^8)_2$、$(D)N(R^8)_2$、$(D)NR^8C(O)R^8$、$(D)NR^8C(O)OR^8$、$(D)NR^8C(O)N(R^8)_2$、$(D)NR^8SO_2R^8$、$(D)SR^8$、$(D)SOR^8$、$(D)SO_2R^8$または$(D)SO_2N(R^8)_2$；
各R^{10}は独立して：
水素、$(C_1$－$C_8)$アルキル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、アリールまたはC_3－C_7シクロアルキル；
各R^{11}は独立して：
水素、C_1－C_8アルキル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール、$(CH_2)_nN(R^8)_2$、$(CH_2)_nNR^8C(O)C_1$－C_4アルキル、$(CH_2)_nNR^8SO_2C_1$－C_4アルキル、$(CH_2)_nSO_2N(R^8)_2$、$(CH_2)_n[O]_qC_1$－C_8アルキル、$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8COR^8$、$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8SO_2R^8$、$(CH_2)_n[O]_q$－ヘテロシクリルまたは$(CH_2)_n[O]_q(C_1$－$C_8$アルキル)－ヘテロシクリル（ここで、ｎは2－8）；
各R^{12}は独立して：
水素、C_1－C_8アルキル、(D)C_3－C_7シクロアルキル、(D)フェニル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、C(O)フェニル、SO_2C_1－C_8アルキルまたはSO_2－フェニル；
Dは結合または$-(CH_2)_n-$；
nは0－8；
pは0－4；
qは0－1；
rは1－2；および
yは0－1である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。
【請求項２】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子を含む４、５または６員環である請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子および１つの酸素原子を含む６員環である請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
R^3が、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ベンジルオキシ、メトキシまたはメチルでパラ置換されてもよいフェニルである請求項３に記載の化合物。
【請求項５】
R^3が、クロロ、フルオロまたはメトキシでパラ置換されたフェニルである請求項４に記載の化合物。
【請求項６】
R^4 が水素である請求項５に記載の化合物。
【請求項７】
$-(CH_2)_n-T$が、

【化３】



［ここで、＊はRまたはS立体配置をとるキラル炭素を意味する］
である請求項６に記載の化合物。

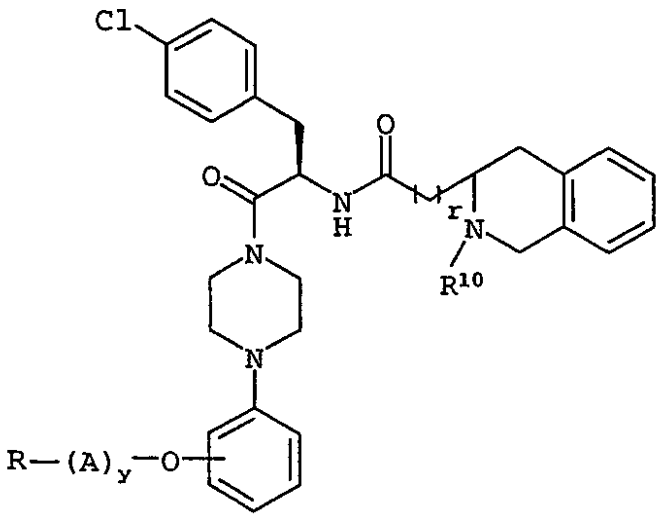
【請求項８】

LおよびL[1]が一緒になってオキソであり、キラル炭素がR立体配置をとる請求項７に記載の化合物。

【請求項９】

式（ＩＩ）：

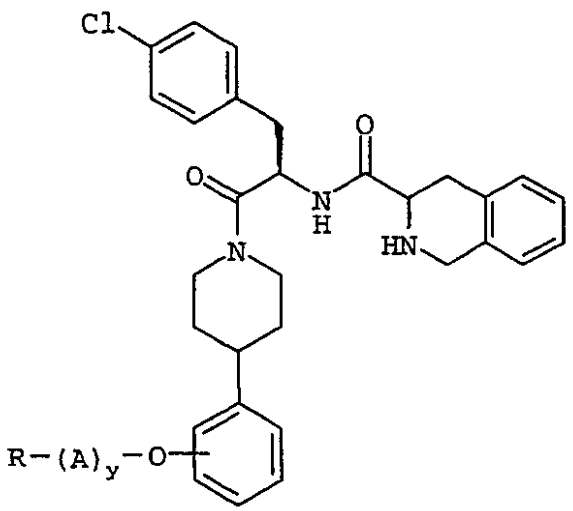
【化４】



(II)

［式中、AはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
rは０または１；
yは０または１；
Dは結合または－$(CH_2)_n$－；
nは０－８；
Rは：yが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Rは：yが0または1である場合；
ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および
ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1$－C_4ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^{10}は独立して：

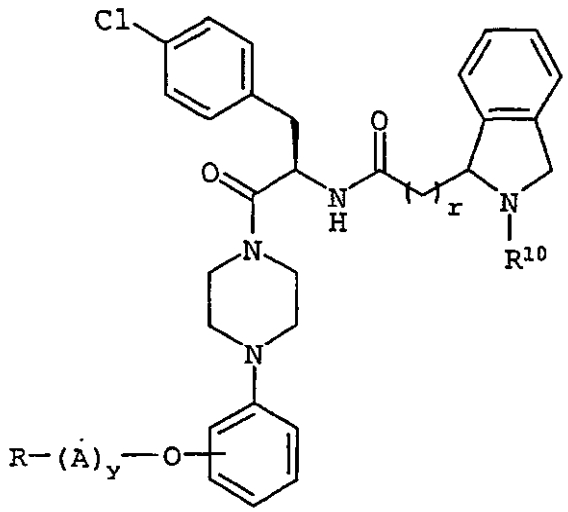
水素、(C_1－C_8)アルキル、C(O)C_1－C_8アルキル、アリールまたはC_3－C_7シクロアルキルである]
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。
【請求項１０】
O－(A)y－Rが、フェニル環のオルト位に結合する請求項９に記載の化合物。
【請求項１１】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子を含む４、５または６員環である請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
yが０である場合、窒素が、R^8 から選ばれる１つの置換基で置換される請求項１１に記載の化合物。
【請求項１３】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子および１つの酸素原子を含む６員環である請求項１１に記載の化合物。
【請求項１４】
式（ＩＩＩ）：
【化５】



(III)

［式中、AはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
rは０または１；
yは０または１；
Dは結合または－$(CH_2)_n$－；
nは０－８；
Rは：yが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Rは：yが0または1である場合；
ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および
ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、C(O)C_1－C_8アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、

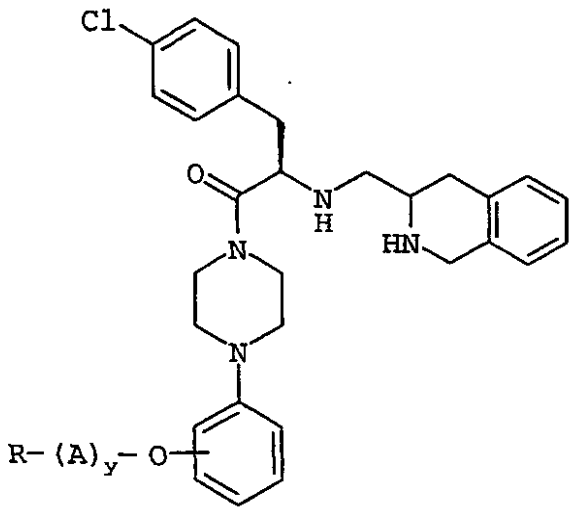
アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1$－C_4ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^{10}は独立して：
水素、(C_1－C_8)アルキル、C(O)C_1－C_8アルキル、アリールまたはC_3－C_7シクロアルキルである］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。
【請求項１５】
O－(A)y－Rが、フェニル環のオルト位に結合する請求項１４に記載の化合物。
【請求項１６】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子を含む４、５または６員環である請求項１５に記載の化合物。
【請求項１７】
yが０である場合、窒素が、R^8 から選ばれる１つの置換基で置換される請求項１６に記載の化合物。
【請求項１８】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子および１つの酸素原子を含む６員環である請求項１６に記載の化合物。
【請求項１９】
式（ＩＶ）：
【化６】



(IV)

［式中、AはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
rは０または１；
yは０または１；
Dは結合または－$(CH_2)_n$－；
nは０－８；
Rは：yが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Rは：yが0または1である場合；
ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および
ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；

各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、C(O)C_1－C_8アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1$－C_4ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^{10}は独立して：
水素、(C_1－C_8)アルキル、C(O)C_1－C_8アルキル、アリールまたはC_3－C_7シクロアルキルである］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。
【請求項２０】
O－(A)y－Rが、フェニル環のオルト位に結合する請求項１９に記載の化合物。
【請求項２１】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子を含む４、５または６員環である請求項２０に記載の化合物。
【請求項２２】
yが０である場合、窒素が、R^8 から選ばれる１つの置換基で置換される請求項２１に記載の化合物。
【請求項２３】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子および１つの酸素原子を含む６員環である請求項２１に記載の化合物。
【請求項２４】
式（Ｖ）：
【化７】



(V)

［式中、AはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
rは０または１；
yは０または１；
Dは結合または－$(CH_2)_n$－；
nは０－８；
Rは：yが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Rは：yが0または1である場合；
ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および

ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、C(O)C_1－C_8アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_n$$C_1$－$C_4$ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^{10}は独立して：
水素、(C_1－C_8)アルキル、C(O)C_1－C_8アルキル、アリールまたはC_3－C_7シクロアルキルである］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

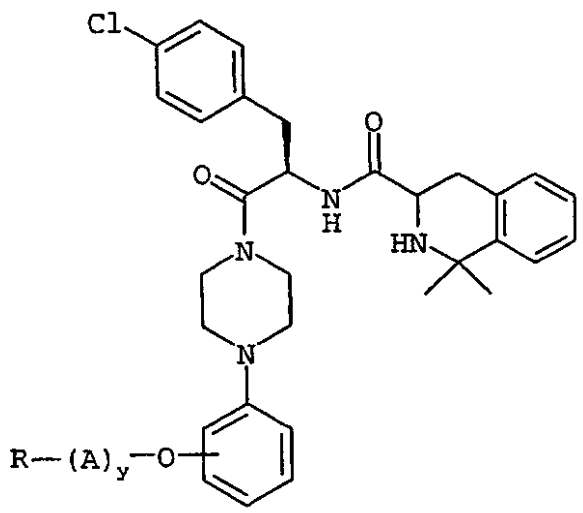
【請求項２５】
O－(A)y－Rが、フェニル環のオルト位に結合する請求項２４に記載の化合物。

【請求項２６】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子を含む４、５または６員環である請求項２５に記載の化合物。

【請求項２７】
yが０である場合、窒素が、R^8 から選ばれる１つの置換基で置換される請求項２６に記載の化合物。

【請求項２８】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子および１つの酸素原子を含む６員環である請求項２６に記載の化合物。

【請求項２９】
式（ＶＩ）：
【化８】

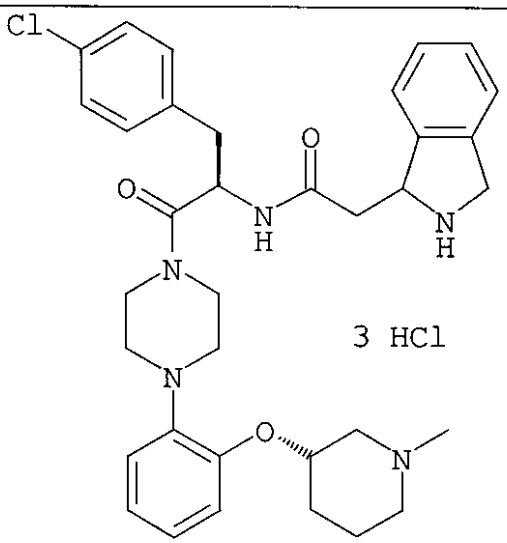
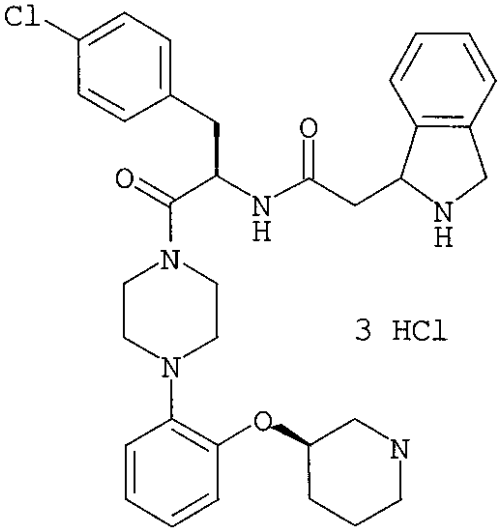


(VI)

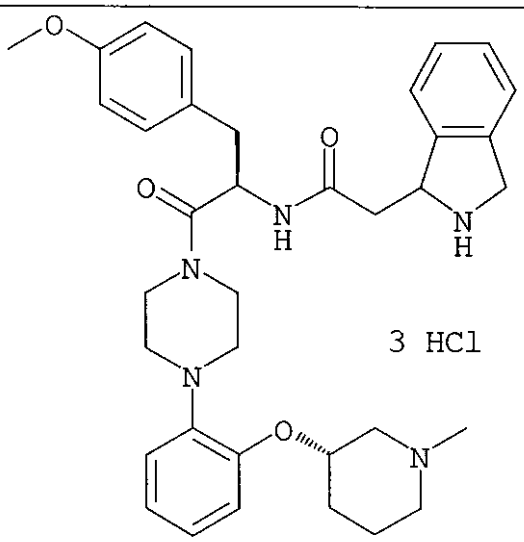
［式中、AはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
rは０または１；
yは０または１；
Dは結合または－$(CH_2)_n$－；
nは０－８；
Rは：yが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Rは：yが0または1である場合；

ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および
ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1-C_8$アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、$(D)C_3-C_7$シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1-C_4$ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^{10}は独立して：
水素、(C_1-C_8)アルキル、$C(O)C_1-C_8$アルキル、アリールまたはC_3-C_7シクロアルキルである］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。
【請求項３０】
O－(A)y－Rが、フェニル環のオルト位に結合する請求項２９に記載の化合物。
【請求項３１】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子を含む４、５または６員環である請求項３０に記載の化合物。
【請求項３２】
yが０である場合、窒素が、R^8から選ばれる１つの置換基で置換される請求項３１に記載の化合物。
【請求項３３】
ヘテロシクリルが、１つの窒素原子および１つの酸素原子を含む６員環である請求項３１に記載の化合物。
【請求項３４】

【表１】

化合物名	化合物
(N-(1-(4-R-クロロベンジル)-2-{4-[2-(1-メチル-S-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド, 三塩酸塩	
(N-(1-(4-R-クロロベンジル)-2-オキソ-2-{4-[2-(R-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド, 三塩酸塩	

【表２】

化合物名	化合物
2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-N-(1-(4-メトキシベンジル)-2-{4-[2-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アセトアミド, 三塩酸塩	

から選ばれる化合物。

【請求項３５】
医薬的担体および少なくとも１つの請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体を含む医薬組成物。

【請求項３６】
インスリン増感剤、インスリン模倣薬、スルホニルウレア、α－グリコシダーゼインヒビター、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼインヒビター、封鎖剤（セキストラント）コレステロール低下剤、β３アドレナリン受容体アゴニスト、神経ペプチドＹアンタゴニスト、ホスホジエステルＶインヒビターおよびα２アドレナリン受容体アンタゴニストから選ばれる第２の有効成分を含む請求項３５に記載の医薬組成物。

【請求項３７】
請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体および医薬的に許容しうる担体を含む医薬組成物の製造方法。

【請求項３８】
治療有効量の請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物を投与することを含む哺乳動物における肥満の予防または治療方法。

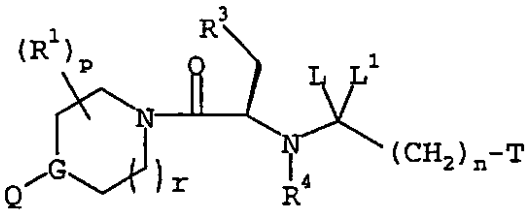
【請求項３９】
治療有効量の請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物を投与することを含む哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

【請求項４０】
治療有効量の請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物を投与することを含む哺乳動物における男性または女性の性的機能不全の予防または治療方法。

【請求項４１】
男性または女性の性的機能不全が、勃起不全である請求項４０に記載の方法。

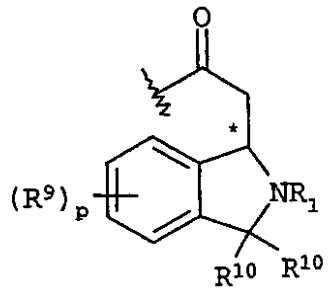
【請求項４２】
式（Ｉ）：

【化９】

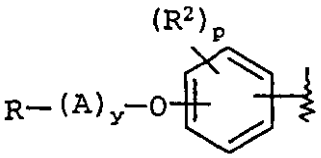


(I)

［式中、Ｇは、CR^1またはN；
AはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
－CLL^1－$(CH_2)_n$－Tは：
【化１０】

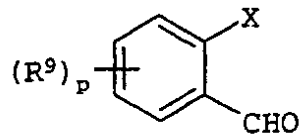


（ここで、R_1は、水素、C_1－C_8アルキル、Boc、CBZ、FMOC、フェニルまたは(C_1－C_8アルキル)フェニル）；
Qは、部分：
【化１１】



を表わす；
Rは：yが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Rは：yが0または1である場合；
ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および
ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；
R^1は独立して：
水素、CONH(C_1－C_8アルキル)、C_1－C_8アルキル、(D)フェニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはオキソ、ただし、オキソはただし、オキソは、GがNである場合にアミド結合を形成する窒素に結合する炭素と同じ炭素に結合しない；
R^2は独立して：
水素、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはC_1－C_4ハロアルキル；
R^3は独立して：

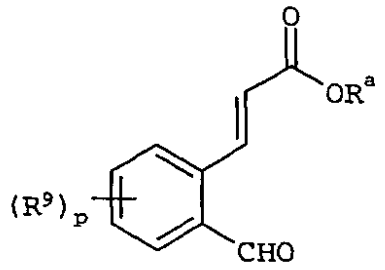
アリールまたはチエニル；
ここで、アリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C_1-C_8アルキル、(D)C_3-C_7シクロアルキル、C_1-C_4アルコキシ、C_1-C_4ハロアルキルおよびC_1-C_4ハロアルキルオキシから選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい；
R^4は独立して：
水素、C_1-C_8アルキル、$C(O)R^8$、$C(O)OR^8$、C_3-C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nO(C_1-C_8$アルキル)（ここで、ｎは2－8）；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1-C_8$アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3-C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1-C_4$ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^9は独立して：
水素、ヒドロキシ、(D)シアノ、ハロ、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルコキシ、C_3-C_7シクロアルキル、C_1-C_4ハロアルキル、(D)ヘテロシクリル、$(D)C(O)R^8$、$(D)C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$、C_1-C_8アルキル－$N(R^8)_2$、$(D)OR^8$、$(D)OCOR^8$、$(D)OC(O)N(R^8)_2$、$(D)N(R^8)_2$、$(D)NR^8C(O)R^8$、$(D)NR^8C(O)OR^8$、$(D)NR^8C(O)N(R^8)_2$、$(D)NR^8SO_2R^8$、$(D)SR^8$、$(D)SOR^8$、$(D)SO_2R^8$または$(D)SO_2N(R^8)_2$；
各R^{10}は独立して：
水素、(C_1-C_8)アルキル、$C(O)C_1-C_8$アルキル、アリールまたはC_3-C_7シクロアルキル；
Dは結合または$-(CH_2)_n-$；
nは0－8；
pは0－4；
qは0－1；
rは1－2；および
yは0－1である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体の製造方法であって、
ａ）適当な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下、構造式（１）：
【化１２】



(1)

で示される化合物を$CH_2CH=C(O)OR^a$と反応させて（ここで、R^aは水素またはC_1-C_8アルキルであり、Xはハロである）、式（２）：

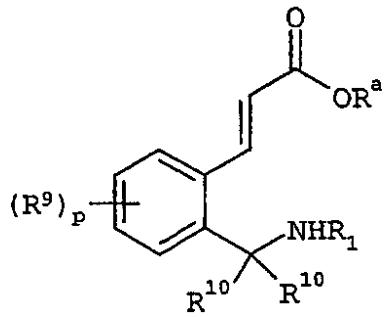
【化１３】



(2)

の化合物を得；
ｂ）酸性条件中、アミンの存在下、式（２）の化合物を還元的にアミノ化して、式（３）：

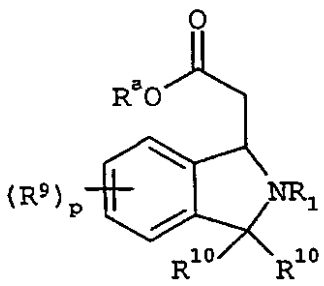
【化１４】



(3)

の化合物を得；
ｃ）マイケル付加によって、式（３）の化合物を環化して、式（４）：

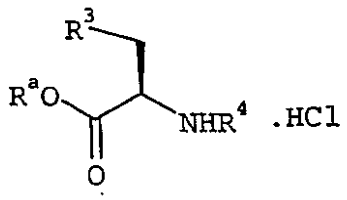
【化１５】



(4)

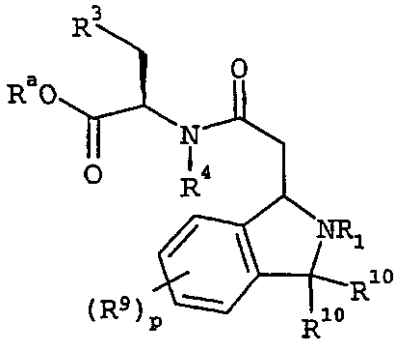
の化合物またはその立体異性体を得；
ｄ）式（４）の化合物またはその立体異性体（ここで、式（４）のR^aはＨである）を式（５）：

【化１６】



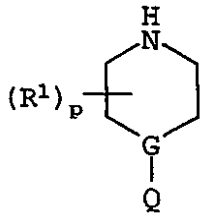
(5)

（ここで、式（５）のR^aはC_1－C_8アルキルである）
の化合物とカップリングさせて、式（６）：
【化１７】

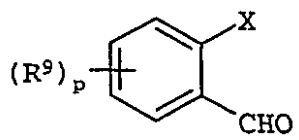


(6)

の化合物を得；次いで
ｅ）式（６）（ここで、R^aはＨである）
の化合物を構造：
【化１８】



で示される化合物とカップリングさせて、式（Ｉ）の化合物を得るステップを含む方法。
【請求項４３】
ステップ（ａ）の
【化１９】



が２－ブロモベンズアルデヒドである請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
ステップ（ａ）の$CH_2CH=C(O)OR$がメチルアクリレートである請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】

ステップ（ａ）の触媒が、$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$、$Pd(Ph_3P)_4Cl_2$、$Pd(Ph_3P)_4$、$Pd(Ph_3P)_2Cl_2/CuI$、$Pd(OAc)_2/Ph_3P-Bu_4NBr$、$Pd(Ph_3P)_4Cl_2/H_2$および$Pd(OAc)_2/P(O-tol)_3$から選ばれ；ステップ（ａ）の塩基が、NR_3（ここで、Rは水素またはC_1-C_8アルキルである）である請求項４４に記載の方法。

【請求項４６】

ステップ（ｂ）のアミンが、ベンジルアミン、α－メチルベンジルアミンおよび$BocNH_2$から選ばれる請求項４５に記載の方法。

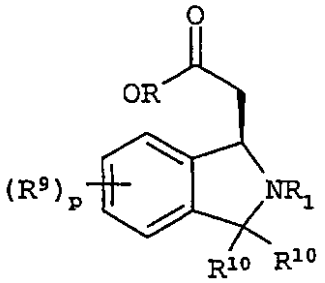
【請求項４７】

ステップ（ｂ）がさらに、CH_3CNまたはCH_2Cl_2中の$NaCNBH_3$、$Na(OAc)_3BH$、$NaBH_4/H+$ならびにEt_3SiHおよびTFAの組合せから選ばれる還元剤の存在下での中間体イミン化合物の還元を含む請求項４６に記載の方法。

【請求項４８】

ステップ（ｃ）の式（４）の化合物の立体異性体が、式（４ａ）：

【化２０】



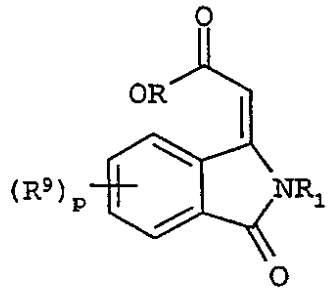
(4a)

の化合物である請求項４７に記載の方法。

【請求項４９】

式（４ａ）の化合物が、構造式：

【化２１】



で示される化合物の不斉水素化によって製造される請求項４８に記載の方法。

【請求項５０】

ステップ（ｃ）のマイケル付加が、塩基性処理条件において行われる請求項４９に記載の方法。

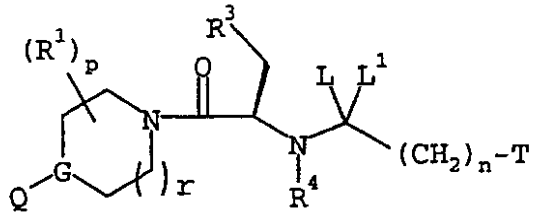
【請求項５１】

ステップ（ｅ）がさらに、式（４）の化合物のNR_1における脱保護およびまたは保護を含む請求項４２に記載の方法。

【請求項５２】

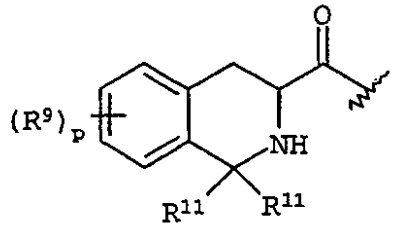
式（Ｉ）：

【化２２】

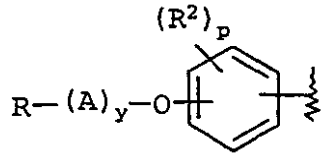


(I)

［式中、Ｇは、CR^1またはN；
AはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
$-CLL^1-(CH_2)_n-T$は：
【化２３】

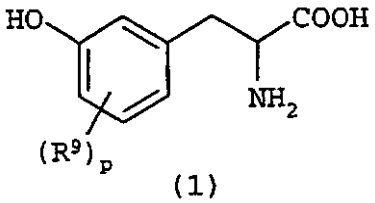


（ここで、R_1は、水素、C_1－C_8アルキル、Boc、CBZ、FMOC、フェニルまたは(C_1－C_8アルキル)フェニル）；
Qは、部分：
【化２４】



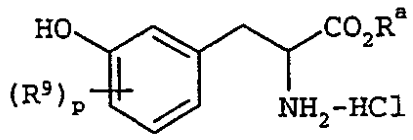
を表わす；
Rは：yが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Rは：yが0または1である場合；
ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および
ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；
R^1は独立して：
水素、$CONH(C_1$－C_8アルキル)、C_1－C_8アルキル、(D)フェニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはオキソ、ただし、オキソはただし、オキソは、GがNである場合にアミド結合を形成する窒素に結合する炭素と同じ炭素に結合しない；
R^2は独立して：
水素、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはC_1－C_4ハロアルキル；
R^3は独立して：
アリールまたはチエニル；
ここで、アリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C_1－C_8アルキル、(D)C_3－C_7シクロ

アルキル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4ハロアルキルおよびC_1－C_4ハロアルキルオキシから選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい；
R^4は独立して：
水素、C_1－C_8アルキル、$C(O)R^8$、$C(O)OR^8$、C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nO(C_1$－C_8アルキル)（ここで、ｎは2－8）；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1$－C_4ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^9は独立して：
水素、ヒドロキシ、(D)シアノ、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_4ハロアルキル、(D)ヘテロシクリル、$(D)C(O)R^8$、$(D)C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$、C_1－C_8アルキル－$N(R^8)_2$、$(D)OR^8$、$(D)OCOR^8$、$(D)OC(O)N(R^8)_2$、$(D)N(R^8)_2$、$(D)NR^8C(O)R^8$、$(D)NR^8C(O)OR^8$、$(D)NR^8C(O)N(R^8)_2$、$(D)NR^8SO_2R^8$、$(D)SR^8$、$(D)SOR^8$、$(D)SO_2R^8$または$(D)SO_2N(R^8)_2$；
各R^{11}は独立して：
水素または（C_1－C_8）アルキル；
Dは結合または－$(CH_2)_n$－；
nは0－8；
pは0－4；
qは0－1；
rは1－2；および
yは0－1である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体の製造方法であって、
ａ）式（１）：
【化２５】



(1)

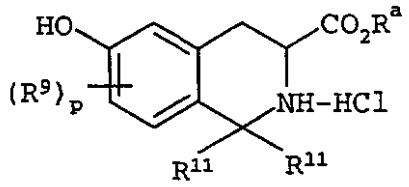
（ここで、R^aはC_1－C_4アルキルまたは(D)フェニルである）
の化合物をアルコールR^aOHとエステル化して、式（２）：
【化２６】



(2)

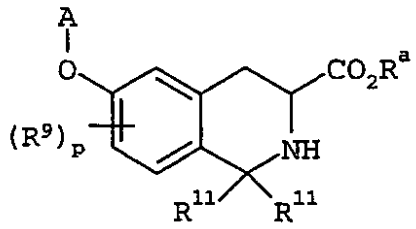
の化合物を形成し；
ｂ）式（２）の化合物を$R^{11}COR^{11}$と反応させて、式（３）：

【化２７】



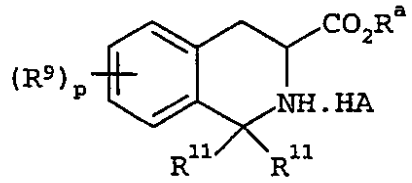
(3)

（ここで、R^{11}は独立して、水素またはC_1－C_4アルキルである）
の化合物を形成し；
ｃ）式（３）の化合物を活性化基と反応させて、式（４）：
【化２８】



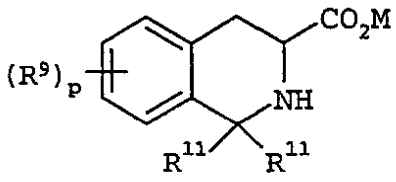
(4)

（ここで、Ａは活性化基である）
の化合物を形成し；
ｄ）水素添加によって、式（４）の化合物を脱酸素して、式（５）：
【化２９】



(5)

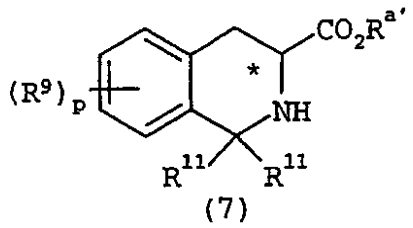
の化合物を得；
ｅ）必要に応じて式（５）の化合物を無機塩基と反応させて、式（６）：
【化３０】



(6)

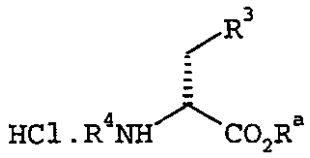
（ここで、ＨＡは酸性基であり、Ｍは一価のカチオンである）
の化合物を形成し；
ｆ）式（５）または（６）の化合物を分割して、式（７）：

【化３１】



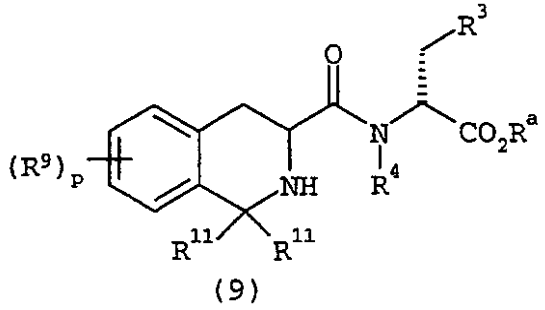
(7)

（ここで、Ｍは水素であり、$R^{a'}$はＨまたはR^{a}である）
のキラル化合物を得；
ｇ）式（７）の化合物を式（８）：
【化３２】



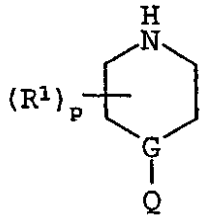
(8)

の化合物と反応させて、式（９）：
【化３３】



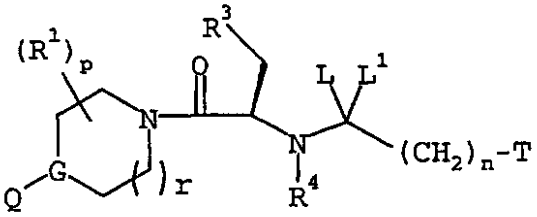
(9)

の化合物を得；次いで
ｈ）式（９）の化合物を式：
【化３４】



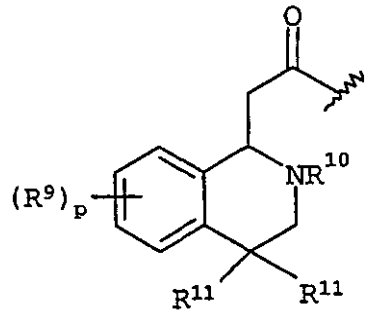
で示される化合物とカップリングさせて、式（Ｉ）の化合物を得るステップを含む方法。
【請求項５３】
式（Ｉ）：

【化３５】

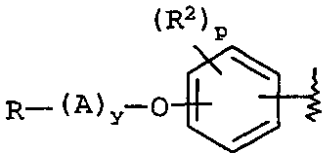


(I)

［式中、Ｇは、CR^1またはN；
AはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
$-CLL^1-(CH_2)_n-T$は：
【化３６】

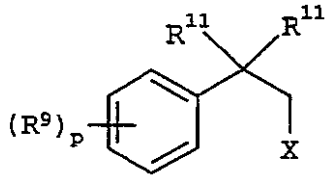


（ここで、R_1は、水素、C_1－C_8アルキル、Boc、CBZ、FMOC、フェニルまたは(C_1－C_8アルキル)フェニル）；
Qは、部分：
【化３７】



を表わす；
Rは：yが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Rは：yが0または1である場合；
ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および
ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；
R^1は独立して：
水素、$CONH(C_1-C_8$アルキル)、C_1－C_8アルキル、(D)フェニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはオキソ、ただし、オキソはただし、オキソは、GがNである場合にアミド結合を形成する窒素に結合する炭素と同じ炭素に結合しない；
R^2は独立して：
水素、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはC_1－C_4ハロアルキル；
R^3は独立して：

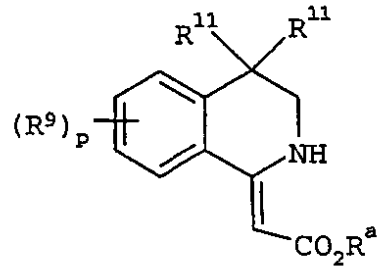
アリールまたはチエニル；
ここで、アリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C_1-C_8アルキル、(D)C_3-C_7シクロアルキル、C_1-C_4アルコキシ、C_1-C_4ハロアルキルおよびC_1-C_4ハロアルキルオキシから選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい；
R^4は独立して：
水素、C_1-C_8アルキル、$C(O)R^8$、$C(O)OR^8$、C_3-C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nO(C_1-C_8$アルキル)（ここで、ｎは2－8）；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1-C_8$アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3-C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1-C_4$ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^9は独立して：
水素、ヒドロキシ、(D)シアノ、ハロ、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルコキシ、C_3-C_7シクロアルキル、C_1-C_4ハロアルキル、(D)ヘテロシクリル、$(D)C(O)R^8$、$(D)C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$、C_1-C_8アルキル－$N(R^8)_2$、$(D)OR^8$、$(D)OCOR^8$、$(D)OC(O)N(R^8)_2$、$(D)N(R^8)_2$、$(D)NR^8C(O)R^8$、$(D)NR^8C(O)OR^8$、$(D)NR^8C(O)N(R^8)_2$、$(D)NR^8SO_2R^8$、$(D)SR^8$、$(D)SOR^8$、$(D)SO_2R^8$または$(D)SO_2N(R^8)_2$；
各R^{10}は独立して：
水素、(C_1-C_8)アルキル、$C(O)C_1-C_8$アルキル、アリールまたはC_3-C_7シクロアルキル、またはBoc、CBZもしくはFMOCから選ばれる保護基；
各R^{11}は独立して：
水素または（C_1-C_8）アルキル；
Dは結合または$-(CH_2)_n-$；
nは0－8；
pは0－4；
qは0－1；
rは1－2；および
yは0－1である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体の製造方法であって、
ａ）式（１）：
【化３８】



(1)

（ここで、Xはハロであり、R^{11}は独立して、水素またはC_1-C_4アルキルである）
の化合物を$CNCH_2CO_2R^a$（ここで、R^aはC_1-C_8アルキルまたはベンジルである）と反応させて、式（２）：

【化３９】

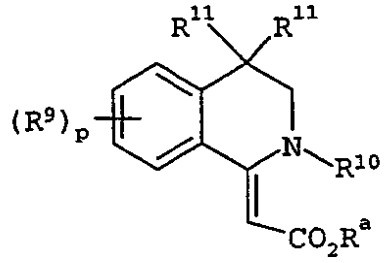


(2)

の化合物を得；

ｂ）式（２）の化合物を保護して、式（３）：

【化４０】

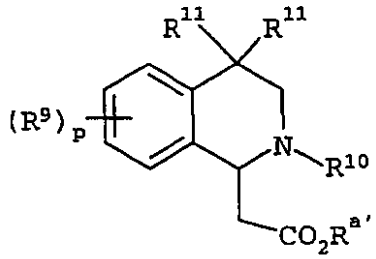


(3)

の化合物を形成し；

ｃ）式（３）の化合物を水素添加して、式（４）：

【化４１】

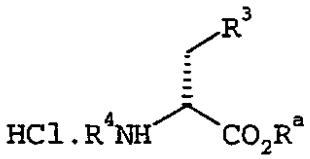


(4)

の化合物を得；

ｄ）式（４）の化合物（ここで、$R^{a'}$は水素またはR^{a}である）を式（５）：

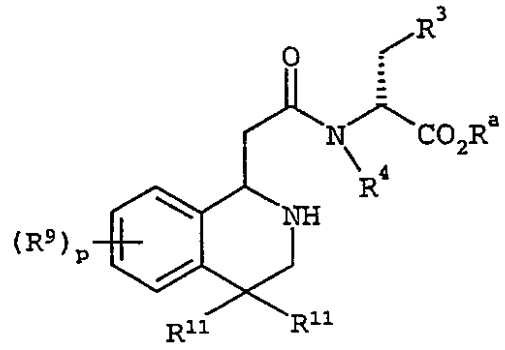
【化４２】



(5)

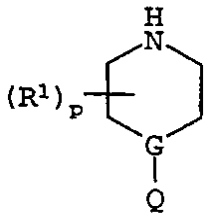
の化合物とカップリングさせて、式（６）：

【化４３】



(6)

の化合物を得；次いで
ｅ）式（６）の化合物を式（７）：
【化４４】



で示される化合物とカップリングさせて、式（Ｉ）の化合物を得るステップを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、メラノコルチン受容体の活性化に応答する疾患および障害の治療または予防に有用なメラノコルチン受容体アゴニスト、さらに詳しくは、メラノコルチン受容体アゴニストとしてのピペラジンおよびピペリジン誘導体に関する。
【背景技術】
【０００２】
プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）誘導ペプチドは、食物摂取に影響を及ぼすことが知られている。幾つかの系統の証拠が、メラノコルチン受容体（ＭＣ－Ｒ）ファミリー（これらの中には、脳で発現されるものもある）のＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）が、食物摂取および代謝のコントロールに関与するＰＯＭＣ誘導ペプチドの標的であるという見解を支持している。
ＭＣ－Ｒが肥満に関与しているという証拠として、以下の事柄が挙げられる：ｉ）ＭＣ－１Ｒ、ＭＣ－３ＲおよびＭＣ－４Ｒのアンタゴニストを異所性で発現するアグーチ（A^{vy}）マウスが肥満であり、このことは、これらの３つのＭＣ－Ｒの活動を遮断すると過食および代謝障害を導きうることを示す；ii）ＭＣ－４Ｒノックアウトマウス(Huszarら, Cell, 88:131-141, 1997)が、アグーチマウスの表現型を繰り返しており、これらのマウスが肥満であること；iii）げっ歯類において脳室内注入された環式ヘプタペプチドＭＣ－１Ｒ、ＭＣ－３Ｒ、ＭＣ－４ＲおよびＭＣ－５Ｒアゴニストであるメラノタニン－ＩＩ（ＭＴ－ＩＩ）は、幾つかの動物摂食モデル（ＮＰＹ、ｏｂ／ｏｂ、アグーチ、空腹）において食物摂取を減少させるが、ＩＣＶ注入されたＳＨＵ－９１１９（ＭＣ－３Ｒ、ＭＣ－４Ｒアンタゴニスト；ＭＣ－１ＲおよびＭＣ－５Ｒアゴニスト）は、この効果を逆行させ、過食を誘発しうること；およびiv）α－ＮＤＰ－ＭＳＨ誘導体（ＨＰ２２８）によるＺｕｃｋｅｒ肥満ラットの慢性腹腔内処置が、ＭＣ－１Ｒ、ＭＣ－３Ｒ、ＭＣ－４ＲおよびＭＣ－５Ｒを活性化させ、１２週間にわたって食物摂取および体重増加を減らすことが報

告されている。

【０００３】

このように、５つのＭＣ－Ｒが広い範囲で確認されており、これらは、異なる組織に発現される。ＭＣ－１Ｒは、チロシナーゼのコントロールを介してフェオメラニンからユーメラニンへの変換をコントロールすることによって毛色に影響を及ぼす延長座（extension locus）における機能突然変異の優性獲得によって最初に特徴決定された。ＭＣ－１Ｒは、主としてメラノサイトにおいて発現される。ＭＣ－２Ｒは、副腎において発現され、ＡＣＴＨ受容体を提示する。ＭＣ－３Ｒは、脳、腸および胎盤において発現され、食物摂取および熱産生のコントロールに関与する。ＭＣ－４Ｒは、脳においてのみ発現され、その不活性化が、肥満を引き起こすことが明らかにされた(A. Kask, ら, 「Selective antagonist for the melanocortin-4-receptor(HS014)increases food intake in free-feeding rats, Biochem. Biophys. Res. Commun., 245:90-93, 1998)。ＭＣ－５Ｒは、白色脂肪、胎盤および外分泌腺などの多くの組織において発現される。脳において、低レベルの発現も見られる。ＭＣ－５Ｒノックアウトマウスは、皮脂腺の脂質産生が低下している(Chen ら, Cell, 91:789-798, 1997)。

【０００４】

ＭＣ－４Ｒは、他の生理的機能、すなわち、グルーミング行動、勃起および血圧においても役割を演じると思われる。勃起機能不全は、性交を成功させるのに十分な陰茎の勃起に到達することができないという医学的状態を意味する。このよくある状態を述べるのに、用語「不能」が用いられることが多い。合成メラノコルチン受容体アゴニストが、心因性勃起不全の男性において勃起を起こすことが見出されている(H. Wessells ら, 「Synthetic Melanotropic Petide Initiates Erections in Men With Psychogenic Erectile Dysfunction: Double-Blind, Placebo Controlled Crossover Study,」 J. Urol., 160: 389-393, 1998)。脳のメラノコルチン受容体の活性化が、性的興奮の正常な刺激を引き起こすと思われる。男性および／または女性の性的機能不全におけるＭＣＲの関与の証拠は、WO 00/74670に詳述されている。

【０００５】

糖尿病は、哺乳動物が筋肉肝臓細胞に貯蔵するためにグルコースをグリコーゲンに変換する能力が低下することから、血液中のグルコースレベルを調節する哺乳動物の能力が損なわれる疾患である。Ｉ型糖尿病では、このグルコース貯蔵能力の低下は、インスリン産生の低下に起因する。「ＩＩ型糖尿病」または「非インスリン依存性糖尿病」（ＮＩＤＤＭ）は、主たるインスリン感受性組織である筋肉、肝臓および脂肪組織などのグルコースおよび脂質代謝におけるインスリンの刺激または調節効果に対する深刻な耐性による糖尿病の形態である。インスリン応答性に対するこの耐性の結果として、筋肉でのグルコース取り込み、酸化および貯蔵におけるインスリンの活性化が不十分になり、脂肪組織における脂肪分解ならびに肝臓におけるグルコース産生および分泌が抑制される。これらの細胞がインスリンに対して鈍感になると、身体は、異常に高レベルのインスリンを産生することによって補おうとするようになり、高インスリン血症が起こる。高インスリン血症は、高血圧も伴い、体重も増加する。インスリンは、インスリン感受性細胞による血液からのグルコース、アミノ酸およびトリグリセリドの細胞取り込みにも関与するので、インスリン非感受性の結果として、心臓血管疾患の危険因子であるトリグリセリドおよびＬＤＬのレベルが上昇する。高血圧を併発する高インスリン血症、体重の増加、トリグリセリドの増加およびＬＤＬの上昇などの症状の一群は、Ｘ症候群として知られている。

【０００６】

肥満、糖尿病および性的機能不全などの疾患および障害の治療に用いることができるメラノコルチン受容体のアゴニストとして、スピロピペリジンおよびピペリジン誘導体が、U.S.特許No. 6,294,534 B1, WO 01/70337, WO 00/74679およびWO 01/70708に開示されている。

上述した種々の疾患および障害の治療における未解決の不完全さを考慮して、本発明は、肥満、糖尿病ならびに男性および女性の性的機能不全を治療するためのメラノコルチン受

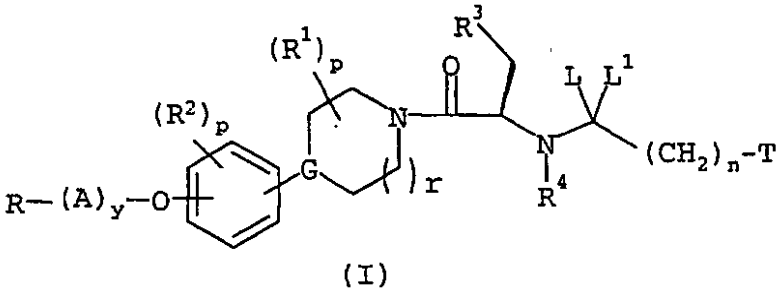
容体アゴニストとして有用な新規なピペラジンおよびピペリジン誘導体を提供する。

【発明の概要】

【０００７】

本発明は、メラノコルチン受容体アゴニストとしての式（Ｉ）：

【化１】



(I)

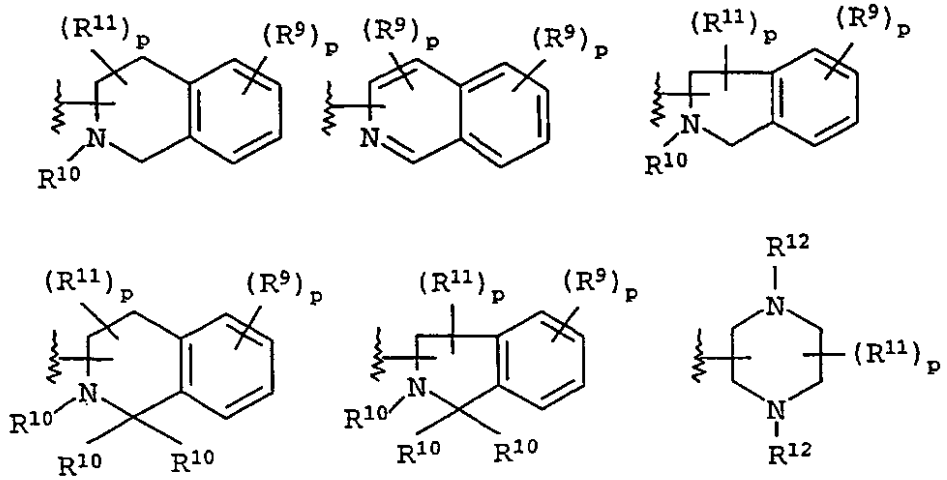
［式中、Ｇは、CR^1またはN；

AはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；

LおよびL^1は独立して水素または一緒になってオキソ；

Tは：

【化２】



Rは：yが1である場合；

$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；

Rは：yが0または1である場合；

ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および

ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；

R^1は独立して：

水素、$CONH(C_1$－C_8アルキル)、C_1－C_8アルキル、(D)フェニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはオキソ、ただし、オキソはただし、オキソは、GがNである場合にアミド結合を形成する窒素に結合する炭素と同じ炭素に結合しない；

R^2は独立して：

水素、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはC_1－C_4ハロアルキル；

R^3は独立して：

アリールまたはチエニル；

ここで、アリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C_1－C_8アルキル、(D)C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4ハロアルキルおよびC_1－C_4ハロアルキルオキシから選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい；
R^4は独立して：
水素、C_1－C_8アルキル、$C(O)R^8$、$C(O)OR^8$、C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nO(C_1$－C_8アルキル)（ここで、ｎは2－8）；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1$－C_4ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^9は独立して：
水素、ヒドロキシ、(D)シアノ、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_4ハロアルキル、(D)ヘテロシクリル、$(D)C(O)R^8$、$(D)C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$、C_1－C_8アルキル－$N(R^8)_2$、$(D)OR^8$、$(D)OCOR^8$、$(D)OC(O)N(R^8)_2$、$(D)N(R^8)_2$、$(D)NR^8C(O)R^8$、$(D)NR^8C(O)OR^8$、$(D)NR^8C(O)N(R^8)_2$、$(D)NR^8SO_2R^8$、$(D)SR^8$、$(D)SOR^8$、$(D)SO_2R^8$または$(D)SO_2N(R^8)_2$；
各R^{10}は独立して：
水素、$(C_1$－$C_8)$アルキル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、アリールまたはC_3－C_7シクロアルキル；
各R^{11}は独立して：
水素、C_1－C_8アルキル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール、$(CH_2)_nN(R^8)_2$、$(CH_2)_nNR^8C(O)C_1$－C_4アルキル、$(CH_2)_nNR^8SO_2C_1$－C_4アルキル、$(CH_2)_nSO_2N(R^8)_2$、$(CH_2)_n[O]_qC_1$－C_8アルキル、$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8COR^8$、$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8SO_2R^8$、$(CH_2)_n[O]_q$－ヘテロシクリルまたは$(CH_2)_n[O]_q(C_1$－$C_8$アルキル)－ヘテロシクリル（ここで、ｎは2－8）；
各R^{12}は独立して：
水素、C_1－C_8アルキル、(D)C_3－C_7シクロアルキル、(D)フェニル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、C(O)フェニル、SO_2C_1－C_8アルキルまたはSO_2－フェニル；
Dは結合または$-(CH_2)_n-$；
nは0－8；
pは0－4；
qは0－1；
rは1－2；および
yは0－1である］
で示される新規なピペラジンおよびピペリジン誘導体化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体に関する。

【０００８】

本発明化合物は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物を投与することを含む、哺乳動物における肥満または糖尿病の予防または治療に有用である。
また本発明化合物は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物を投与することを含む、哺乳動物における男性または女性の性的機能不全、さらに詳しくは勃起不全の予防または治療に有用である。
医薬的担体および少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体を含む医薬組成物または製剤もまた本発明の範囲に含まれる。
さらに本発明は、式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体および医薬的に許容しうる担体を含む医薬組成物または製剤の製造方法を含む。
本発明はさらに、式（Ｉ）の化合物の製造方法を含む。

【発明の詳細な記載】

【０００９】

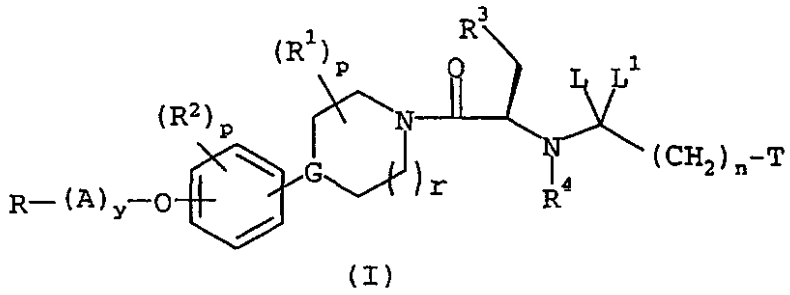
本発明は、メラノコルチン受容体アゴニスト、さらに詳しくは、メラノコルチン受容体アゴニストとしてのピペラジンおよびピペリジン誘導体に関する。本発明化合物は、肥満、

糖尿病ならびに勃起不全および女性の性的機能不全といったような性的機能不全などのメラノコルチン受容体の活性化に応答する疾患および障害の治療または予防に有用である。

【００１０】

本発明の１つの態様は、式（Ｉ）：

【化３】



(I)

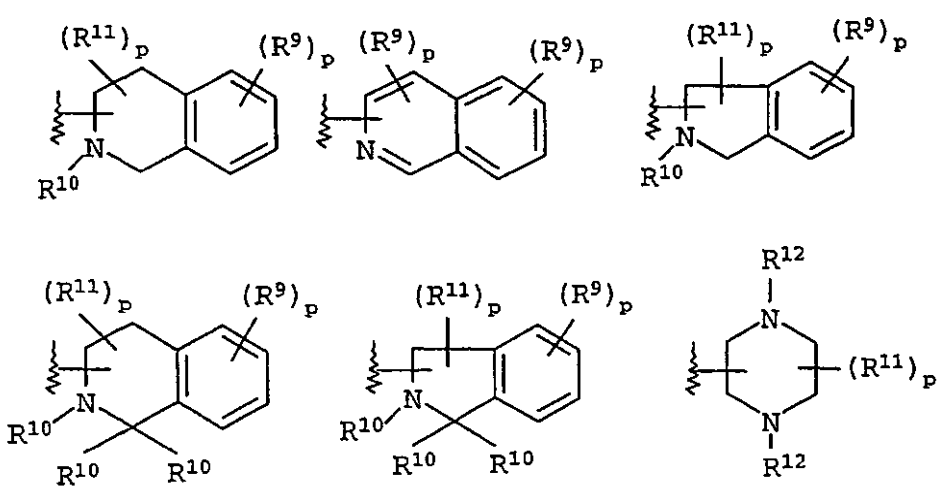
［式中、Ｇは、CR^1またはN；

AはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；

LおよびL^1は独立して水素または一緒になってオキソ；

Tは：

【化４】



Rは：yが1である場合；

$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；

Rは：yが0または1である場合；

ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および

ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；

R^1は独立して：

水素、$CONH(C_1$－C_8アルキル)、C_1－C_8アルキル、(D)フェニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはオキソ、ただし、オキソはただし、オキソは、GがNである場合にアミド結合を形成する窒素に結合する炭素と同じ炭素に結合しない；

R^2は独立して：

水素、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたはC_1－C_4ハロアルキル；

R^3は独立して：

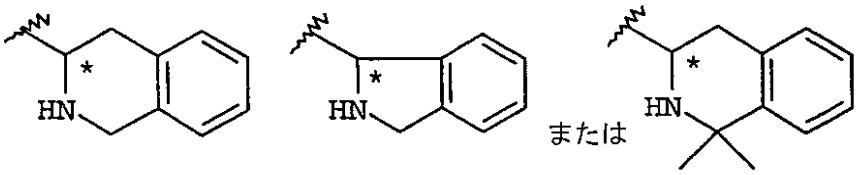
アリールまたはチエニル；

ここで、アリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C_1－C_8アルキル、(D)C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4ハロアルキルおよびC_1－C_4ハロアルキルオキシから選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい；
R^4は独立して：
水素、C_1－C_8アルキル、$C(O)R^8$、$C(O)OR^8$、C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nO(C_1$－C_8アルキル)（ここで、ｎは2－8）；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1$－C_4ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^9は独立して：
水素、ヒドロキシ、(D)シアノ、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_4ハロアルキル、(D)ヘテロシクリル、(D)$C(O)R^8$、(D)$C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$、C_1－C_8アルキル－$N(R^8)_2$、(D)OR^8、(D)$OCOR^8$、(D)$OC(O)N(R^8)_2$、(D)$N(R^8)_2$、(D)$NR^8C(O)R^8$、(D)$NR^8C(O)OR^8$、(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$、(D)$NR^8SO_2R^8$、(D)SR^8、(D)SOR^8、(D)SO_2R^8または(D)$SO_2N(R^8)_2$；
各R^{10}は独立して：
水素、$(C_1$－$C_8)$アルキル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、アリールまたはC_3－C_7シクロアルキル；
各R^{11}は独立して：
水素、C_1－C_8アルキル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール、$(CH_2)_nN(R^8)_2$、$(CH_2)_nNR^8C(O)C_1$－C_4アルキル、$(CH_2)_nNR^8SO_2C_1$－C_4アルキル、$(CH_2)_nSO_2N(R^8)_2$、$(CH_2)_n[O]_qC_1$－C_8アルキル、$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8COR^8$、$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8SO_2R^8$、$(CH_2)_n[O]_q$－ヘテロシクリルまたは$(CH_2)_n[O]_q(C_1$－$C_8$アルキル)－ヘテロシクリル（ここで、ｎは2－8）；
各R^{12}は独立して：
水素、C_1－C_8アルキル、(D)C_3－C_7シクロアルキル、(D)フェニル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、C(O)フェニル、SO_2C_1－C_8アルキルまたはSO_2－フェニル；
Dは結合または－$(CH_2)_n$－；
nは0－8；
pは0－4；
qは0－1；
rは1－2；および
yは0－1である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体である。

【００１１】

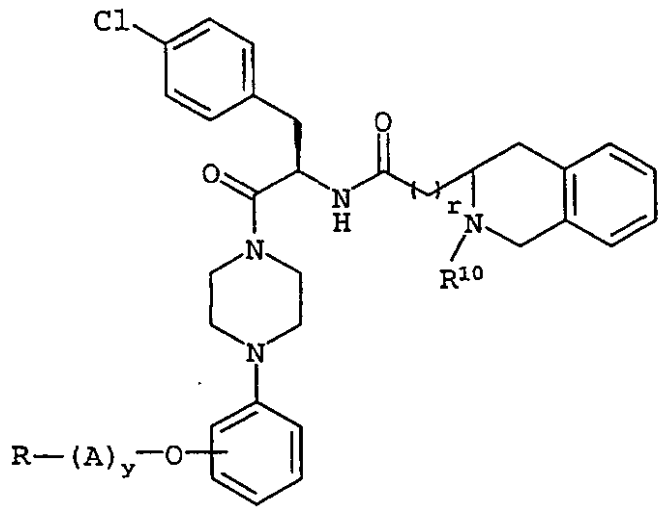
上述の本発明化合物において、ヘテロシクリルは、１つの窒素原子を含む４、５または６員環である。
上述の本発明化合物において、ヘテロシクリルは、１つの窒素原子および１つの酸素原子を含む６員環である。
上述の本発明化合物において、R^3は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ベンジルオキシ、メトキシまたはメチルでパラ置換されてもよいフェニルである。好ましいR^3は、クロロ、フルオロまたはメトキシでパラ置換されたフェニルである。
上述の本発明化合物において、R^4 は水素である。
上述の本発明化合物において、－$(CH_2)_n$－Tは、

【化５】



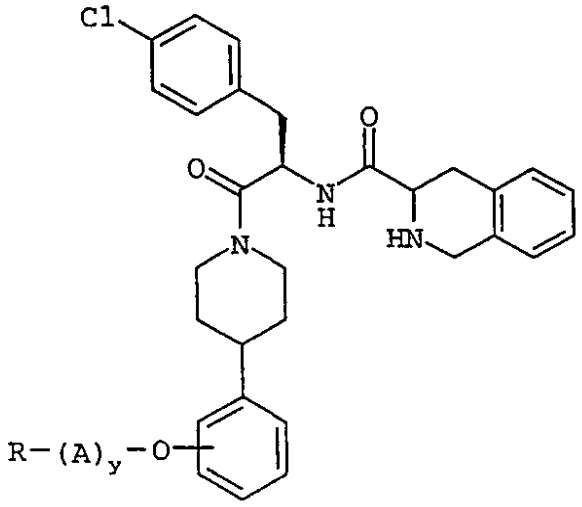
［ここで、＊はRまたはS立体配置をとるキラル炭素を意味する］
である。
上述の本発明化合物において、LおよびL[1]は一緒になってオキソであり、キラル炭素はR立体配置をとる。

【００１２】
本発明の好ましい態様は、式（ＩＩ）：
【化６】



(II)

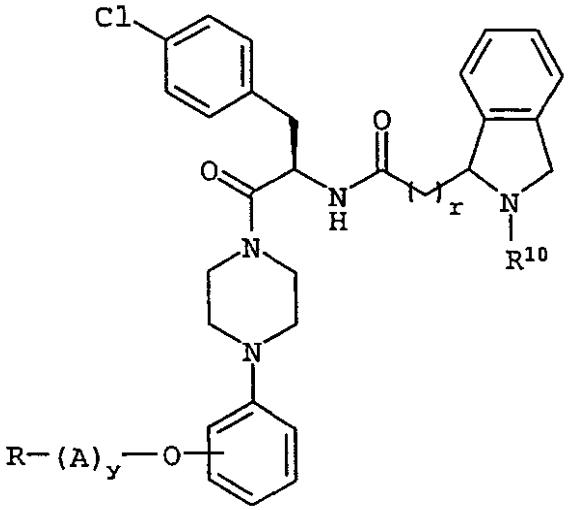
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体である。
本発明のさらに別の好ましい態様は、式（ＩＩＩ）：
【化７】



(III)

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体である。
本発明のさらに別の好ましい態様は、式（ＩＶ）：

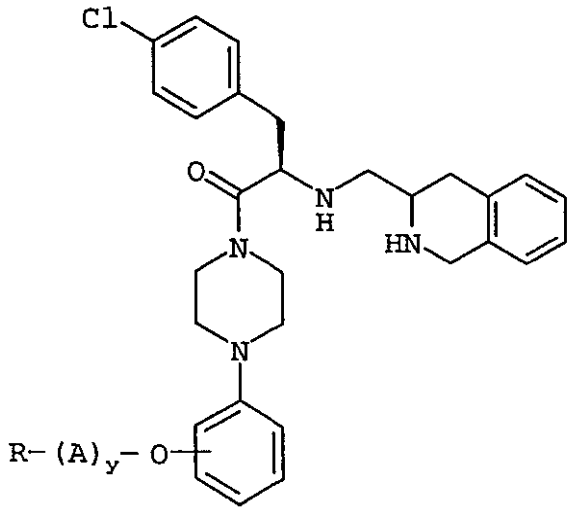
【化８】



(IV)

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体である。
本発明のさらに別の好ましい態様は、式（Ｖ）：

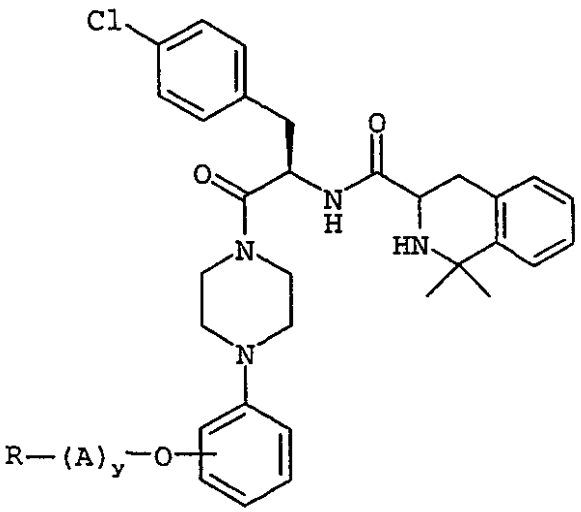
【化９】



(V)

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体である。
本発明のさらに別の好ましい態様は、式（ＶＩ）：

【化１０】



(VI)

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体である。

【００１３】

上述の本発明化合物（ＩＩ）～（ＶＩ）における置換基は、以下の通りである：

AはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；

rは０または１；

yは０または１；

Dは結合または－$(CH_2)_n$－；

nは０－８；

Rは：yが1である場合；

$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；

Rは：yが0または1である場合；

ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および

ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；

各R^8は独立して：

水素、フェニル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3－C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1$－C_4ハロアルキル（ここで、nは1－8）；

各R^{10}は独立して：

水素、(C_1－C_8)アルキル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、アリールまたはC_3－C_7シクロアルキルである。

【００１４】

上述の本発明化合物（ＩＩ）～（ＶＩ）において、O－(A)y－Rは、フェニル環のオルト位に結合する。

上述の本発明化合物（ＩＩ）～（ＶＩ）において、ヘテロシクリルは、１つの窒素原子を含む４、５または６員環である。

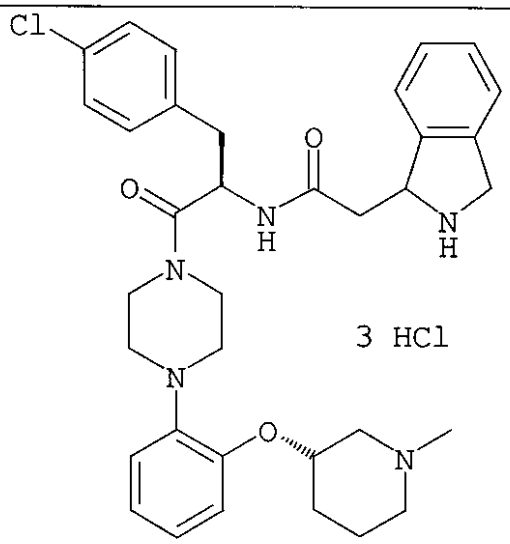
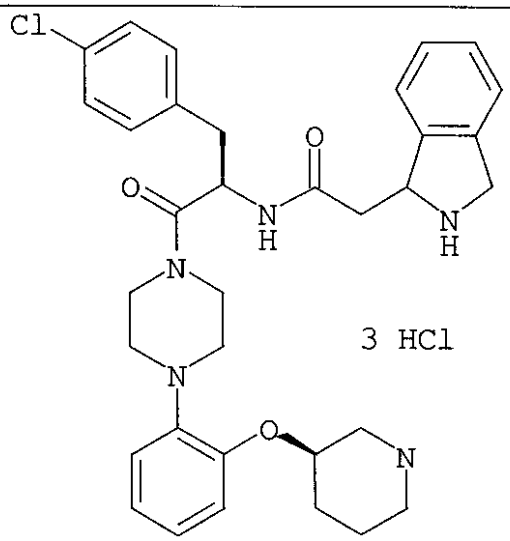
上述の本発明化合物（ＩＩ）～（ＶＩ）において、yが０である場合、窒素は、R^8 から選ばれる１つの置換基で置換される。

上述の本発明化合物（ＩＩ）～（ＶＩ）において、ヘテロシクリルは、１つの窒素原子および１つの酸素原子を含む６員環である。

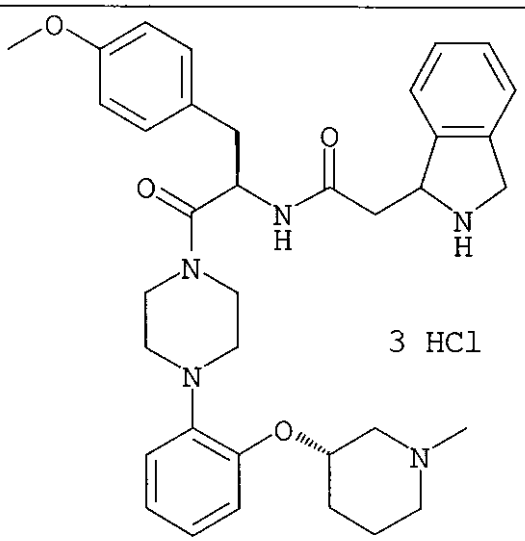
【００１５】

本発明の最も好ましい化合物は、以下の化合物である：

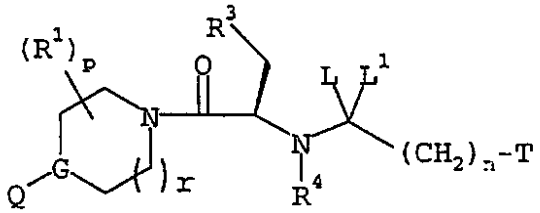
【表１】

化合物名	化合物
(N-(1-(4-R-クロロベンジル)-2-{4-[2-(1-メチル-S-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド, 三塩酸塩	
(N-(1-(4-R-クロロベンジル)-2-オキソ-2-{4-[2-(R-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド, 三塩酸塩	

【表２】

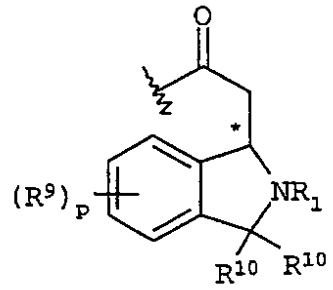
化合物名	化合物
2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-N-(1-(4-メトキシベンジル)-2-{4-[2-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アセトアミド, 三塩酸塩	

【００１６】
また本発明は、医薬的担体および少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体を含む医薬組成物または製剤を包含する。医薬組成物および／または製剤はさらに、インスリン増感剤、インスリン模倣薬、スルホニルウレア、α－グリコシダーゼインヒビター、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼインヒビター、封鎖剤（セキストラント）コレステロール低下剤、β３アドレナリン受容体アゴニスト、神経ペプチドＹアンタゴニスト、ホスホジエステルＶインヒビターおよびα２アドレナリン受容体アンタゴニストから選ばれる第２の有効成分を含んでもよい。
【００１７】
本発明のさらに別の態様は、上述の式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体および医薬的に許容しうる担体を含む医薬組成物の製造方法である。
本発明のさらに別の態様は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物を投与することを含む哺乳動物における肥満または糖尿病の予防または治療方法である。
本発明のさらに別の態様は、哺乳動物における男性または女性の性的機能不全の予防または治療方法、さらに詳しくは治療有効量の式（Ｉ）の化合物を投与することを含む男性または女性の性的機能不全の予防または治療方法である。
【００１８】
本発明のさらに別の態様は、式（Ｉ）：
【化１１】

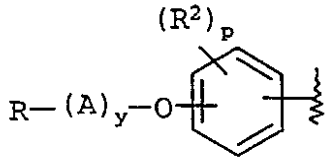


(I)

［式中、Ｇは、CR^1またはN；
ＡはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
－CLL^1－$(CH_2)_n$－Ｔは：
【化１２】

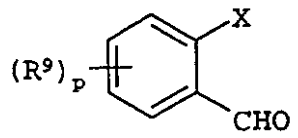


（ここで、R_1は、水素、C_1-C_8アルキル、Boc、CBZ、FMOC、フェニルまたは(C_1-C_8アルキル)フェニル）；
Qは、部分：
【化１３】



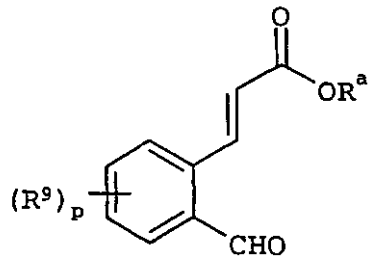
を表わす；
Rは：yが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Rは：yが0または1である場合；
ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および
ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；
R^1は独立して：
水素、CONH(C_1-C_8アルキル)、C_1-C_8アルキル、(D)フェニル、(D)C_3-C_7シクロアルキルまたはオキソ、ただし、オキソはただし、オキソは、GがNである場合にアミド結合を形成する窒素に結合する炭素と同じ炭素に結合しない；
R^2は独立して：
水素、ハロ、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルキルスルホニル、(D)C_3-C_7シクロアルキルまたはC_1-C_4ハロアルキル；
R^3は独立して：
アリールまたはチエニル；
ここで、アリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C_1-C_8アルキル、(D)C_3-C_7シクロアルキル、C_1-C_4アルコキシ、C_1-C_4ハロアルキルおよびC_1-C_4ハロアルキルオキシから選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい；
R^4は独立して：
水素、C_1-C_8アルキル、$C(O)R^8$、$C(O)OR^8$、C_3-C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nO(C_1-C_8$アルキル)（ここで、ｎは2－8）；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1-C_8$アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3-C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1-C_4$ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^9は独立して：

水素、ヒドロキシ、(D)シアノ、ハロ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_4ハロアルキル、(D)ヘテロシクリル、(D)$C(O)R^8$、(D)$C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$、C_1－C_8アルキル－$N(R^8)_2$、(D)OR^8、(D)$OCOR^8$、(D)$OC(O)N(R^8)_2$、(D)$N(R^8)_2$、(D)$NR^8C(O)R^8$、(D)$NR^8C(O)OR^8$、(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$、(D)$NR^8SO_2R^8$、(D)SR^8、(D)SOR^8、(D)SO_2R^8または(D)$SO_2N(R^8)_2$；
各R^{10}は独立して：
水素、(C_1－C_8)アルキル、$C(O)C_1$－C_8アルキル、アリールまたはC_3－C_7シクロアルキル；
Dは結合または－$(CH_2)_n$－；
nは0－8；
pは0－4；
qは0－1；
rは1－2；および
yは0－1である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体の製造方法であって、
ａ）適当な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下、構造式（１）：
【化１４】



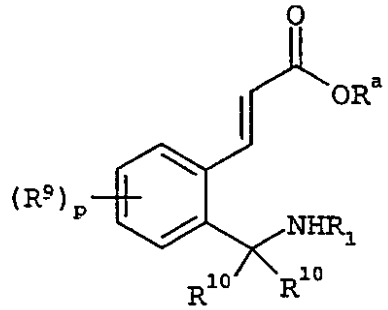
(1)

で示される化合物を$CH_2CH=C(O)OR^a$と反応させて（ここで、R^aは水素またはC_1－C_8アルキルであり、Xはハロである）、式（２）：
【化１５】



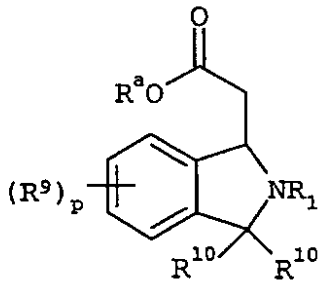
(2)

の化合物を得；
ｂ）酸性条件中、アミンの存在下、式（２）の化合物を還元的にアミノ化して、式（３）：
【化１６】



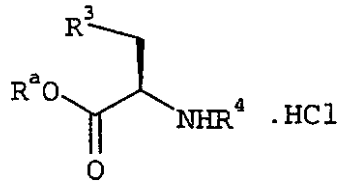
(3)

の化合物を得；
ｃ）マイケル付加によって、式（３）の化合物を環化して、式（４）：
【化１７】



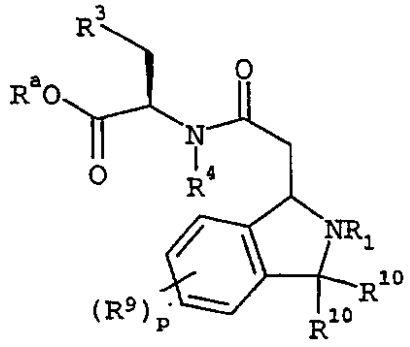
(4)

の化合物またはその立体異性体を得；
ｄ）式（４）の化合物またはその立体異性体（ここで、式（４）のR^aはＨである）を式（５）：
【化１８】



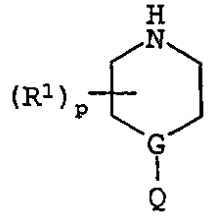
(5)

（ここで、式（５）のR^aはC_1－C_8アルキルである）
の化合物とカップリングさせて、式（６）：
【化１９】

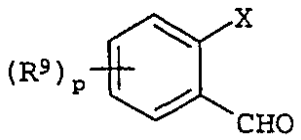


(6)

の化合物を得；次いで
ｅ）式（６）（ここで、R^aはＨである）
の化合物を構造：
【化２０】

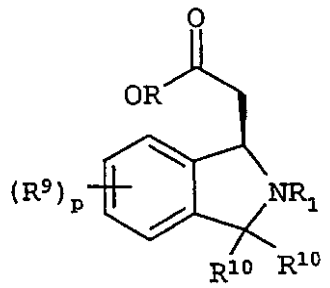


で示される化合物とカップリングさせて、式（Ｉ）の化合物を得るステップを含む方法である。
【００１９】
上述の本発明方法において、ステップ（ａ）の
【化２１】



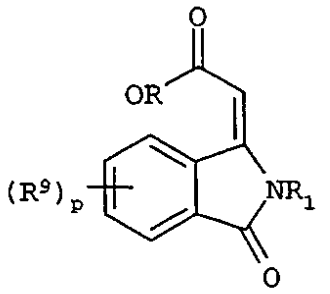
は２－ブロモベンズアルデヒドである。
上述の本発明方法において、ステップ（ａ）の$CH_2CH=C(O)OR$はメチルアクリレートである。
上述の本発明方法において、ステップ（ａ）の触媒は、$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$、$Pd(Ph_3P)_4Cl_2$、$Pd(Ph_3P)_4$、$Pd(Ph_3P)_2Cl_2/CuI$、$Pd(OAc)_2/Ph_3P-Bu_4NBr$、$Pd(Ph_3P)_4Cl_2/H_2$および$Pd(OAc)_2/P(O-tol)_3$から選ばれ；ステップ（ａ）の塩基は、NR_3（ここで、Ｒは水素またはC_1-C_8アルキルである）である。
【００２０】
上述の本発明方法において、ステップ（ｂ）のアミンは、ベンジルアミン、α－メチルベンジルアミンおよび$BocNH_2$から選ばれる。
上述の本発明方法において、ステップ（ｂ）はさらに、CH_3CNまたはCH_2Cl_2中の$NaCNBH_3$、$Na(OAc)_3BH$、$NaBH_4/H+$ならびにEt_3SiHおよびTFAの組合せから選ばれる還元剤の存在下での中間体イミン化合物の還元を含む。
【００２１】
上述の本発明方法において、ステップ（ｃ）の式（４）の化合物の立体異性体は、式（４ａ）：

【化２２】

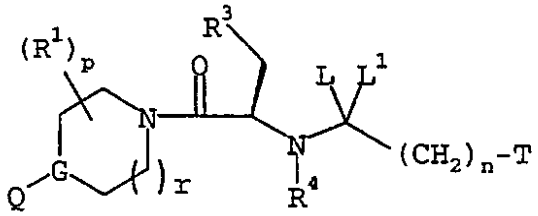


(4a)

の化合物である。
上述の本発明方法において、式（４ａ）の化合物は、構造式：
【化２３】

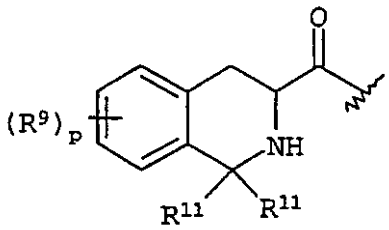


で示される化合物の不斉水素化によって製造される。
上述の本発明方法において、ステップ（ｃ）のマイケル付加は、塩基性処理条件において行う。
上述の本発明方法において、ステップ（ｅ）はさらに、式（４）の化合物のNR_1における脱保護およびまたは保護を含む。
【００２２】
本発明のさらに別の態様は、式（Ｉ）：
【化２４】

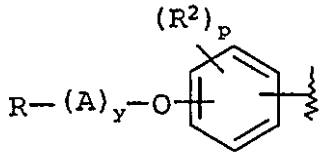


(I)

［式中、Ｇは、CR^1またはN；
ＡはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
－CLL^1－$(CH_2)_n$－Ｔは：
【化２５】

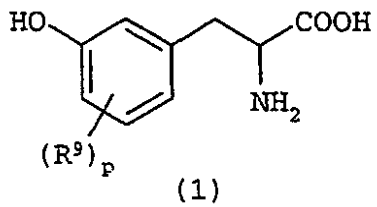


（ここで、R_1は、水素、C_1-C_8アルキル、Boc、CBZ、FMOC、フェニルまたは(C_1-C_8アルキル)フェニル）；
Qは、部分：
【化２６】



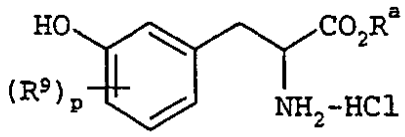
を表わす；
Rは：yが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Rは：yが0または1である場合；
ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および
ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；
R^1は独立して：
水素、CONH(C_1-C_8アルキル)、C_1-C_8アルキル、(D)フェニル、(D)C_3-C_7シクロアルキルまたはオキソ、ただし、オキソはただし、オキソは、GがNである場合にアミド結合を形成する窒素に結合する炭素と同じ炭素に結合しない；
R^2は独立して：
水素、ハロ、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルキルスルホニル、(D)C_3-C_7シクロアルキルまたはC_1-C_4ハロアルキル；
R^3は独立して：
アリールまたはチエニル；
ここで、アリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C_1-C_8アルキル、(D)C_3-C_7シクロアルキル、C_1-C_4アルコキシ、C_1-C_4ハロアルキルおよびC_1-C_4ハロアルキルオキシから選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい；
R^4は独立して：
水素、C_1-C_8アルキル、$C(O)R^8$、$C(O)OR^8$、C_3-C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nO$(C_1-C_8アルキル)（ここで、ｎは2－8）；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1-C_8$アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3-C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1-C_4$ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^9は独立して：
水素、ヒドロキシ、(D)シアノ、ハロ、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルコキシ、C_3-C_7シクロアルキル、C_1-C_4ハロアルキル、(D)ヘテロシクリル、(D)$C(O)R^8$、(D)$C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$、C_1-C_8アルキル－$N(R^8)_2$、(D)OR^8、(D)$OCOR^8$、(D)$OC(O)N(R^8)_2$、(D)$N(R^8)_2$、(D)$NR^8C($

O)R^8、(D)$NR^8C(O)OR^8$、(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$、(D)$NR^8SO_2R^8$、(D)SR^8、(D)SOR^8、(D)SO_2R^8または(D)$SO_2N(R^8)_2$；
各R^{11}は独立して：
水素または（C_1－C_8）アルキル；
Dは結合または－$(CH_2)_n$－；
nは0－8；
pは0－4；
qは0－1；
rは1－2；および
yは0－1である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体の製造方法であって、
ａ）式（１）：
【化２７】



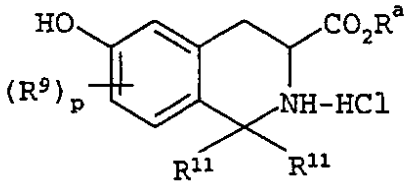
(1)

（ここで、R^aはC_1－C_4アルキルまたは(D)フェニルである）
の化合物をアルコールR^aOHとエステル化して、式（２）：
【化２８】



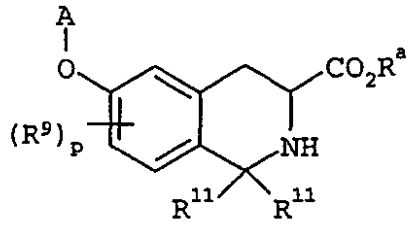
(2)

の化合物を形成し；
ｂ）式（２）の化合物を$R^{11}COR^{11}$と反応させて、式（３）：
【化２９】



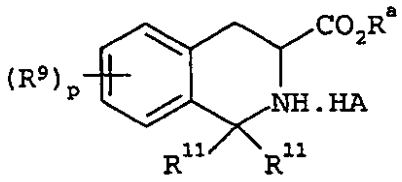
(3)

（ここで、R^{11}は独立して、水素またはC_1－C_4アルキルである）
の化合物を形成し；
ｃ）式（３）の化合物を活性化基と反応させて、式（４）：
【化３０】



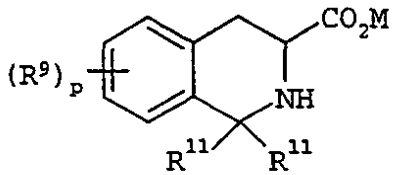
(4)

（ここで、Ａは活性化基である）
の化合物を形成し；
ｄ）水素添加によって、式（４）の化合物を脱酸素して、式（５）：
【化３１】



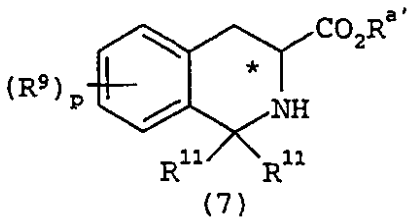
(5)

の化合物を得；
ｅ）必要に応じて式（５）の化合物を無機塩基と反応させて、式（６）：
【化３２】



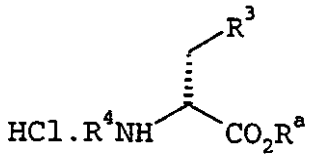
(6)

（ここで、ＨＡは酸性基であり、Ｍは一価のカチオンである）
の化合物を形成し；
ｆ）式（５）または（６）の化合物を分割して、式（７）：
【化３３】



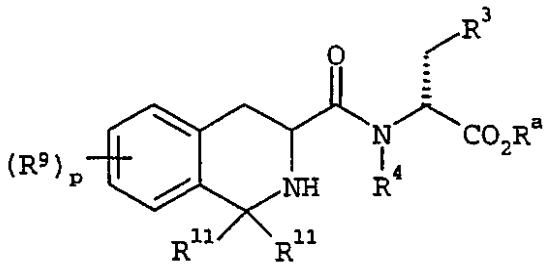
(7)

（ここで、Ｍは水素であり、$R^{a'}$はＨまたはR^{a}である）
のキラル化合物を得；
ｇ）式（７）の化合物を式（８）：
【化３４】



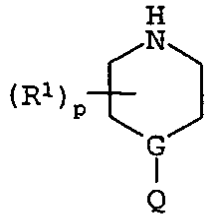
(8)

の化合物と反応させて、式（９）：
【化３５】

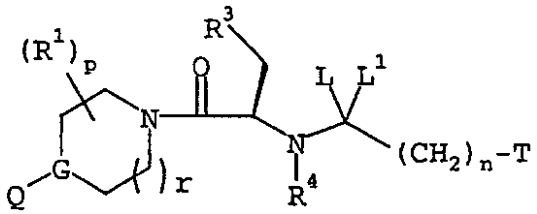


(9)

の化合物を得；次いで
ｈ）式（９）の化合物を式：
【化３６】

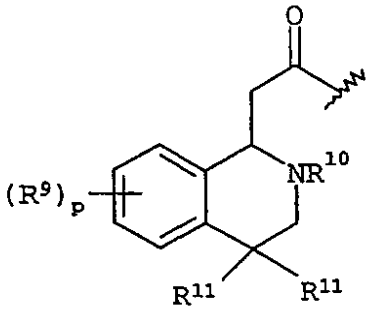


で示される化合物とカップリングさせて、式（Ｉ）の化合物を得るステップを含む方法である。
【００２３】
本発明のさらに別の態様は、式（Ｉ）：
【化３７】

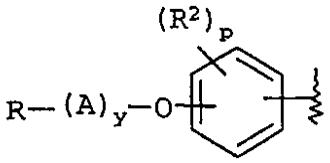


(I)

［式中、Ｇは、CR^1またはN；
ＡはC_1－C_8アルキルまたはC_3－C_7シクロアルキル；
－CLL^1－$(CH_2)_n$－Ｔは：
【化３８】

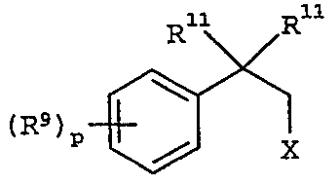


（ここで、R_1は、水素、C_1-C_8アルキル、Boc、CBZ、FMOC、フェニルまたは(C_1-C_8アルキル)フェニル）；
Qは、部分：
【化３９】



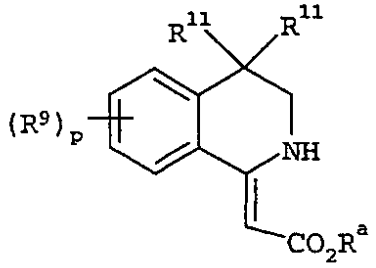
を表わす；
Rは：yが1である場合；
$N(R^8)_2$、NR^8COR^8、$NR^8CON(R^8)_2$、$NR^8C(O)OR^8$、$NR^8C(R^8)=N(R^8)$、$NR^8SO_2R^8$または$NR^8SO_2N(R^8)_2$；
Rは：yが0または1である場合；
ヘテロシクリル、ただし、yが0である場合、ヘテロ原子は酸素に直接結合しないか、または酸素に結合する炭素に隣接する；および
ここで、ヘテロシクリルは環内に少なくとも１つの窒素を含み、R^8から独立して選ばれる１～５個の置換基で置換されてもよい；
R^1は独立して：
水素、CONH(C_1-C_8アルキル)、C_1-C_8アルキル、(D)フェニル、(D)C_3-C_7シクロアルキルまたはオキソ、ただし、オキソはただし、オキソは、GがNである場合にアミド結合を形成する窒素に結合する炭素と同じ炭素に結合しない；
R^2は独立して：
水素、ハロ、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルキルスルホニル、(D)C_3-C_7シクロアルキルまたはC_1-C_4ハロアルキル；
R^3は独立して：
アリールまたはチエニル；
ここで、アリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C_1-C_8アルキル、(D)C_3-C_7シクロアルキル、C_1-C_4アルコキシ、C_1-C_4ハロアルキルおよびC_1-C_4ハロアルキルオキシから選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい；
R^4は独立して：
水素、C_1-C_8アルキル、$C(O)R^8$、$C(O)OR^8$、C_3-C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nO(C_1-C_8$アルキル)（ここで、ｎは2－8）；
各R^8は独立して：
水素、フェニル、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルキルスルホニル、$C(O)C_1-C_8$アルキル、C(O)アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、SO_2－アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチル）、(D)C_3-C_7シクロアルキルまたは$(CH_2)_nC_1-C_4$ハロアルキル（ここで、nは1－8）；
各R^9は独立して：
水素、ヒドロキシ、(D)シアノ、ハロ、C_1-C_8アルキル、C_1-C_8アルコキシ、C_3-C_7シク

ロアルキル、C_1－C_4ハロアルキル、(D)ヘテロシクリル、(D)C(O)R^8、(D)C(O)$(CH_2)_nN(R^8)_2$、C_1－C_8アルキル－$N(R^8)_2$、(D)OR^8、(D)OCOR^8、(D)OC(O)$N(R^8)_2$、(D)$N(R^8)_2$、(D)$NR^8C(O)R^8$、(D)$NR^8C(O)OR^8$、(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$、(D)$NR^8SO_2R^8$、(D)SR^8、(D)SOR^8、(D)SO_2R^8または(D)$SO_2N(R^8)_2$；
各R^{10}は独立して：
水素、(C_1－C_8)アルキル、C(O)C_1－C_8アルキル、アリールまたはC_3－C_7シクロアルキル、またはBoc、CBZもしくはFMOCから選ばれる保護基；
各R^{11}は独立して：
水素または（C_1－C_8）アルキル；
Dは結合または－$(CH_2)_n$－；
nは0－8；
pは0－4；
qは0－1；
rは1－2；および
yは0－1である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体の製造方法であって、
ａ）式（１）：
【化４０】



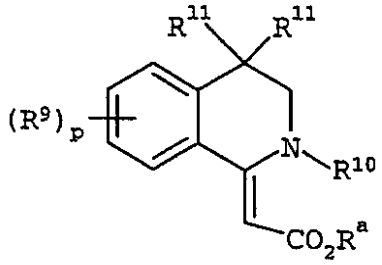
(1)

（ここで、Xはハロであり、R^{11}は独立して、水素またはC_1－C_4アルキルである）
の化合物を$CNCH_2CO_2R^a$（ここで、R^aはC_1－C_8アルキルまたはベンジルである）と反応させて、式（２）：
【化４１】



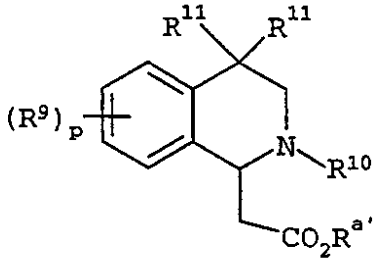
(2)

の化合物を得；
ｂ）式（２）の化合物を保護して、式（３）：
【化４２】



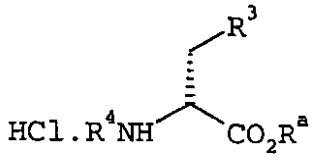
(3)

の化合物を形成し；
ｃ）式（３）の化合物を水素添加して、式（４）：
【化４３】



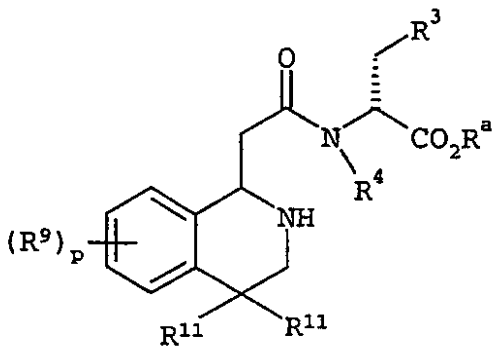
(4)

の化合物を得；
ｄ）式（４）の化合物（ここで、$R^{a'}$は水素またはR^aである）を式（５）：
【化４４】



(5)

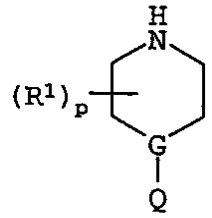
の化合物とカップリングさせて、式（６）：
【化４５】



(6)

の化合物を得；次いで
ｅ）式（６）の化合物を式（７）：

【化４６】



で示される化合物とカップリングさせて、式（Ｉ）の化合物を得るステップを含む方法である。

【００２４】

本明細書を通じて、次の用語は、示された意味をもつ：

用語「アルキル」は、他に特記しない限り、直鎖または分枝鎖のいずれかの飽和立体配置の指定された数の炭素原子をもつアルキル基を意味する。「アルキル」の例として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルおよびｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ネオペニル、イソペンチルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。前記アルキルは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【００２５】

用語「アルケニル」は、直鎖または分枝鎖のいずれかの立体配置の特定の数の炭素原子をもち、炭素鎖上のいずれかの位置に生じる少なくとも１つの炭素－炭素二重結合をもつ炭化水素鎖であり、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ビニル、２－ブテニルなどが挙げられる。前記アルケニルは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【００２６】

用語「ハロアルキル」は、指示された数の炭素原子をもつアルキル基であり、Ｆ、Ｂｒ、ＣｌおよびＩから選ばれる１～５個のハロ原子で置換される。ハロアルキル基の例は、トリフルオロメチルである。

用語「アルコキシ」は、酸素橋を介して結合する指示された数の炭素原子をもつアルキル基を意味し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシなどが挙げられる。前記アルコキシは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【００２７】

用語「シクロアルキル」は、それぞれ他の炭化水素置換基で置換されてもよい３～７個のメチレン基よりなる環を意味する。シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。前記シクロアルキルは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

用語「ハロアルキルオキシ」は、酸素橋を介して結合する指示された数の炭素原子をもつハロアルキル基を示し、OCF_3などが挙げられる。前記「ハロアルキルオキシ」は、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニルなどを意味し、これらは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【００２８】

用語「ヘテロアリール」は、Ｏ、ＮまたはＳから選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む5～10個の炭素原子をもつ単環または二環式芳香族環を意味し、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。ヘテロアリールの例として、フラニル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾイル、ピラゾイル、ピロリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジルおよびプリニル、シノリニル、ベンゾチエニル、ベンゾト

リアゾリル、ベンゾキサゾリル、キノリン、イソキノリンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００２９】

「ヘテロシクリル」は、Ｏ、ＮまたはＳから選ばれる1～4個のヘテロ原始を含む飽和または部分飽和の5～14個の炭素原子をもつ単環、二環または三環式環として定義される。「ヘテロシクリル」は、１～４個の窒素原子を含み、さらにＯまたはＳから選ばれる１個の他のヘテロ原子を含んでもよい「窒素含有ヘテロシクリル」を含む。前記ヘテロシクリルは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【００３０】

本明細書で用いる「哺乳動物」は、ヒトおよびネコ、イヌなどの温血動物を含む。

医薬組成物または製剤における用語「組成物」または「製剤」は、有効成分および担体を構成する不活性成分を含む生成物を包含することを企図している。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明化合物（式（Ｉ）の化合物）と医薬的に許容しうる担体を混合することによって製造されるいずれかの組成物を包含する。

本明細書で形容詞として用いる用語「医薬的」は、レシピエント哺乳動物に対して実質的に有害ではないことを意味する。

用語「単位投与剤形」は、ヒト患者および温血動物などの他の非ヒト動物に対する１回投与量として適当な物理的に分離した単位を意味し、各単位は、所望の利用効果を生み出すように計算された予め決定された量の有効成分（式（Ｉ）の化合物）および適当な医薬的担体を含む。

【００３１】

本明細書で用いる用語「治療」または「予防」は、その一般的に容認された意味、すなわち、病的状態の進行、重篤度またはその後遺症を予防、禁止、抑止、緩和、改善、遅延、停止または逆行させることを含む。

「勃起不全」は、雄性哺乳動物が勃起、射精またはその両方に到達できないという不全に関与する障害である。勃起不全の症状として、勃起到達または維持不能、射精不全、早発射精およびオルガスム到達不能が挙げられる。勃起不全の増加は、年齢に関連することが多く、一般に身体疾患によって、あるいは薬物療法の副作用として引き起こされる。

【００３２】

「女性の性的機能不全」には、性欲の欠乏および関連する性的興奮障害、抑制されたオルガスム、膣潤滑困難および膣痙攣が含まれるが、これらに限定されるものではない。

本発明化合物には、酸性部分（カルボキシなど）を含むものがあるので、式（Ｉ）の化合物は、その塩基付加塩として存在することができる。このような塩として、アンモニウム、アルカリおよびアルカリ金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などの無機塩基から誘導される塩ならびに脂肪族および芳香族アミン、脂肪族ジアミン、ヒドロキシアルカミンなどの塩基性有機アミンから誘導される塩が挙げられる。

【００３３】

本発明化合物には、塩基性部分（アミノなど）を含むものがあるので、式（Ｉ）の化合物は、その酸付加塩として存在することができる。このような塩として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、蓚酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、２－ブチン－１，４ジオン酸塩、３－ヘキシン－２，５－ジオン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、馬尿酸塩、β－ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン－１－スルホン酸塩、ナフタレン－２－スルホン酸塩、マンデル酸塩などが挙げられる。式（Ｉ）の化合物の好ましい塩は、酸付加塩、より好ましくは塩酸塩である。

本明細書に記載の化合物には、ケト－エノール互変異性体などの互変異性体として存在するものもある。個々の互変異性体ならびにその混合物は、本発明の範囲に包含される。

【００３４】

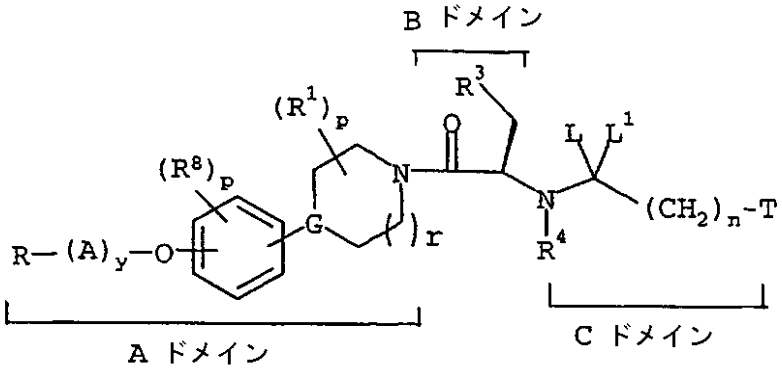
有用性

式（Ｉ）の化合物は、メラノコルチン受容体モジュレーター、さらに詳しくは、ヒトＭＣ－４受容体のアゴニストとして有効である。メラノコルチン受容体アゴニストとして、式（Ｉ）の化合物は、ＭＣ－１、ＭＣ－２、ＭＣ－３、ＭＣ－４およびＭＣ－５など（これらに限定されるものではない）の１つまたはそれ以上のメラノコルチン受容体の活性化に応答する疾患、障害または身体状態の治療に有用である。ＭＣ－４アゴニストによる治療が有効な疾患または身体状態として、上述したものおよびＷＯ00/74679（これは全体を参考文献として本発明に援用される）に記載のものが挙げられる。さらに詳しくは、ＭＣ－４アゴニストによる治療が有効な特定の疾患、障害または身体状態として、肥満または糖尿病、男性もしくは女性の性的機能不全、特に、勃起不全が挙げられる。

【００３５】

式（Ｉ）の本発明化合物の種々の態様を記載する場合、以下に示すように、用語「Ａドメイン」、「Ｂドメイン」および「Ｃドメイン」を用いる。このドメインという概念を以下に図示する。

【化４７】

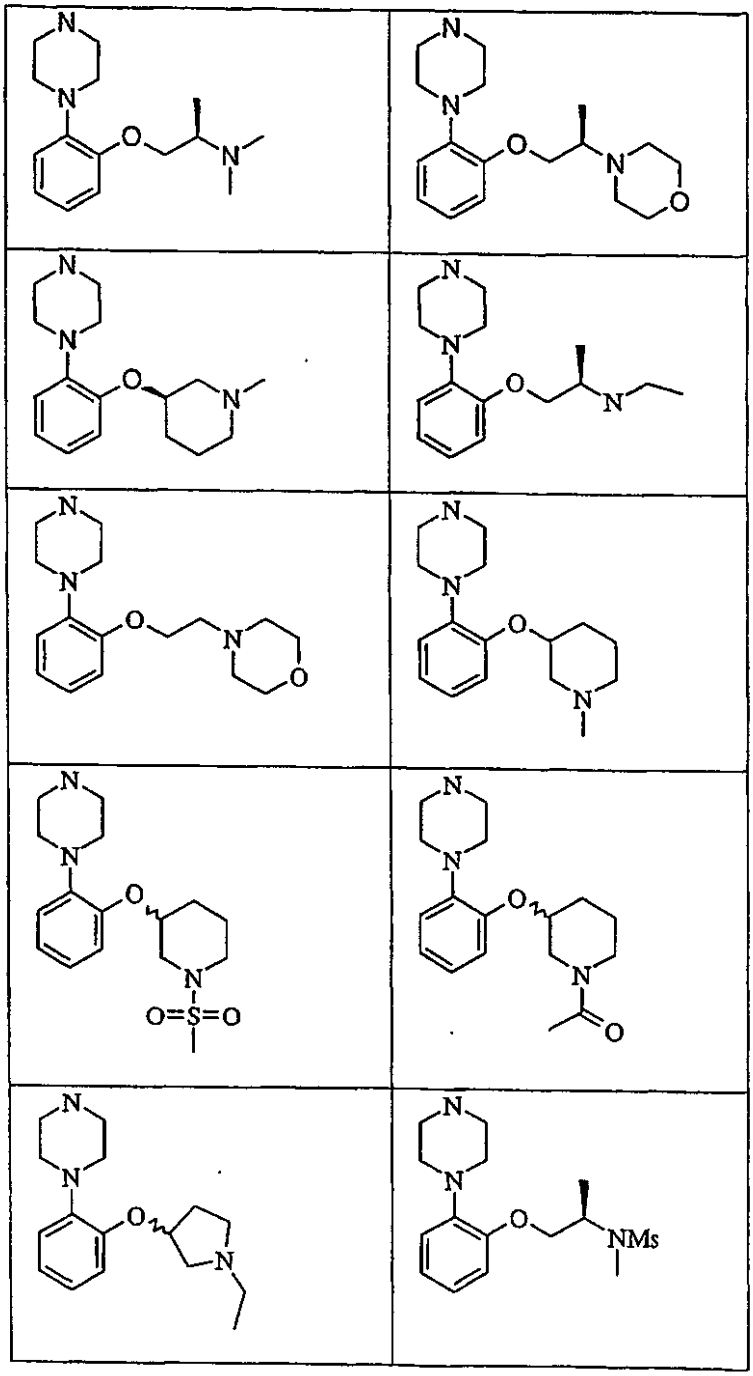


次の表は、式（Ｉ）の化合物の「Ａドメイン」、「Ｂドメイン」および「Ｃドメイン」の例を提供する。これらの表は、例示を目的として提供されるものであり、これらに限定されるものではない。

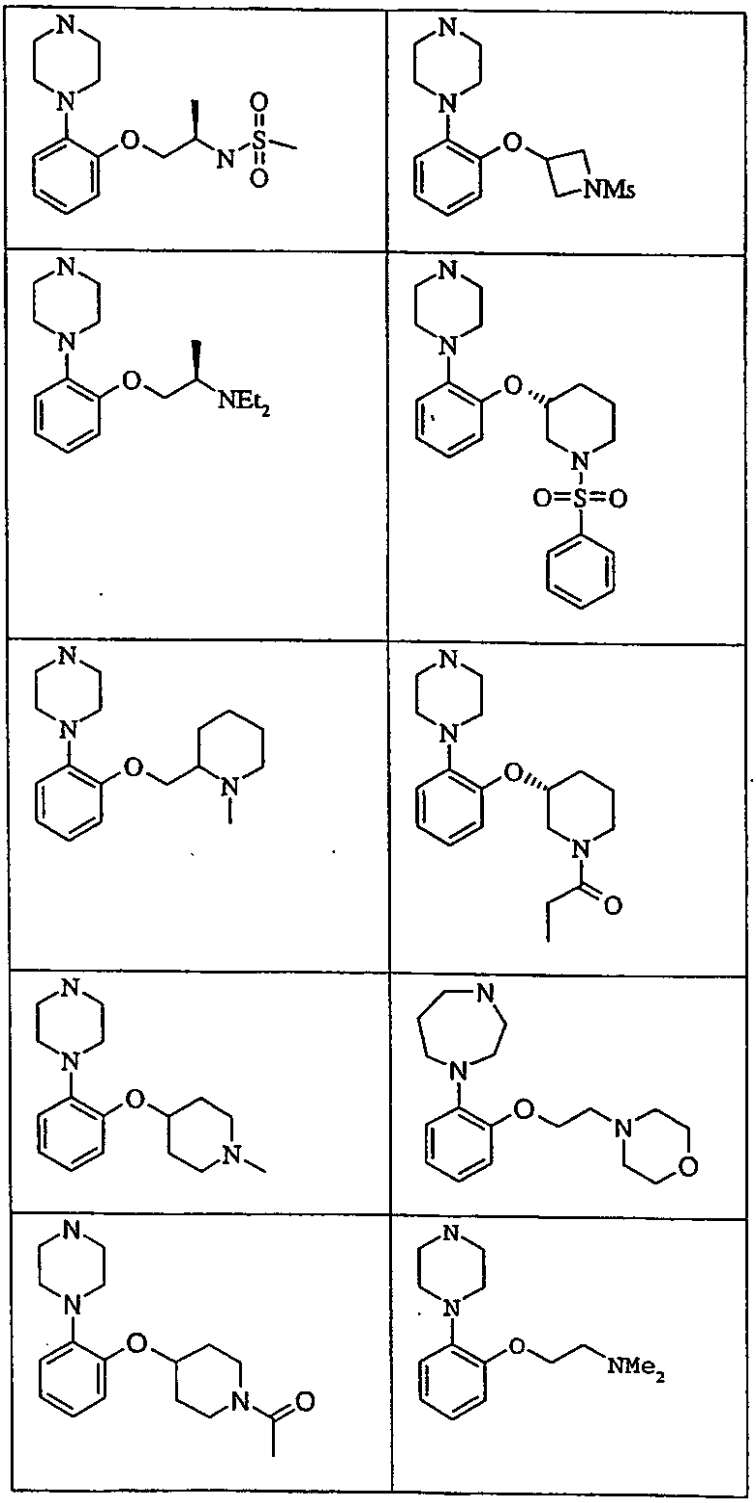
【００３６】

「Ａドメイン」の例

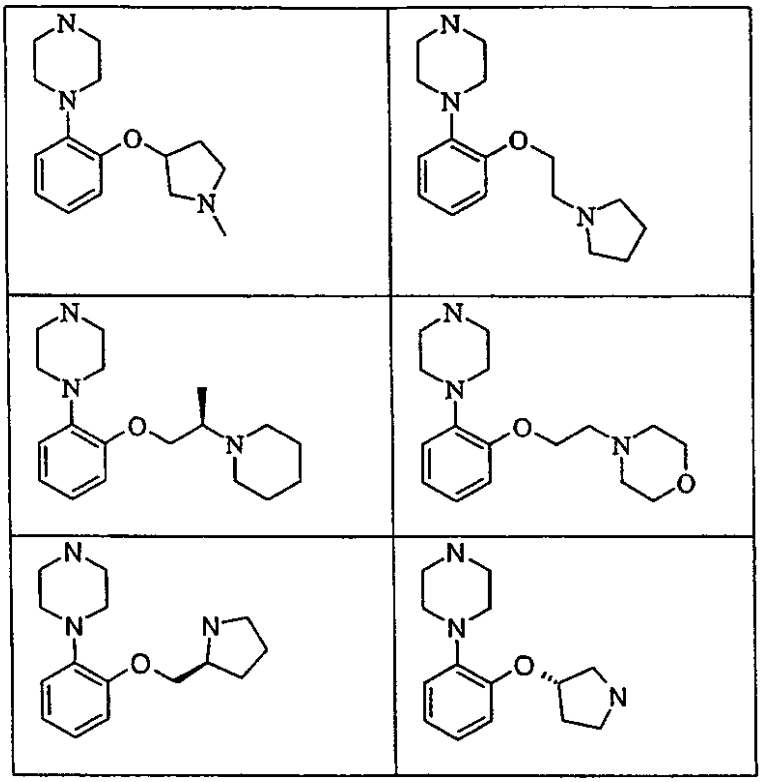
【化４８】



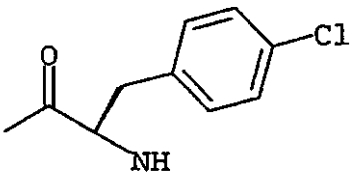
【化４９】

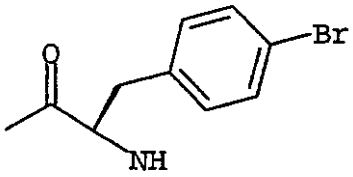


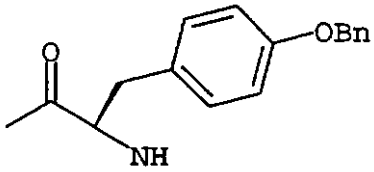
【化５０】

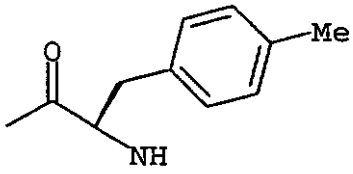


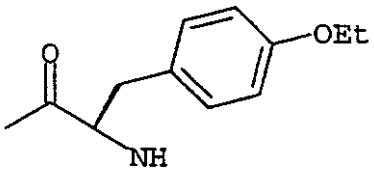
【００３７】
「Ｂドメイン」の例
【化５１】

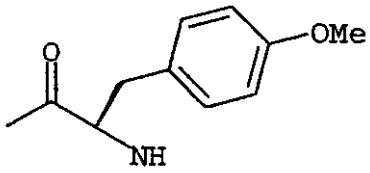


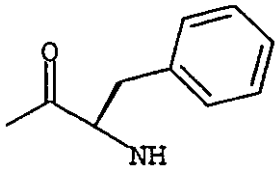


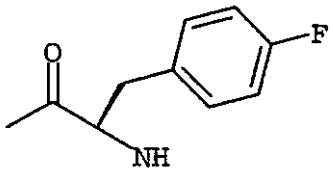


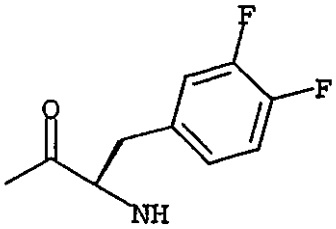








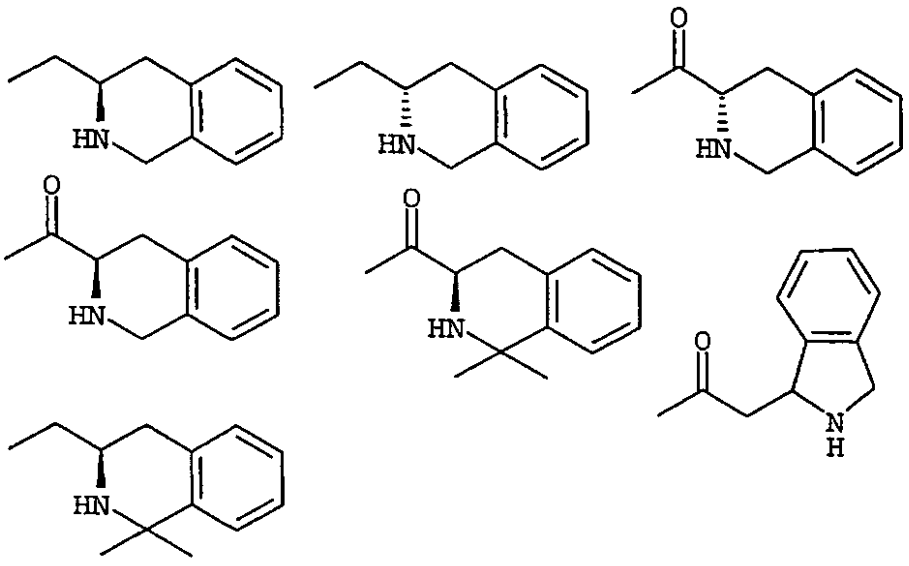




【００３８】

「Ｃドメイン」の例

【化５２】



【００３９】

製剤

式（Ｉ）の化合物は、投与前に単位投与剤形で製剤化するのが好ましい。したがって、本

発明には、式（Ｉ）の化合物および適当な医薬的担体を含む医薬組成物も包含される。
本発明医薬組成物は、周知で、容易に入手可能な成分を用い、周知の手順によって製造される。本発明製剤の製造においては、通例、有効成分（式（Ｉ）の化合物）を担体と混合するか、または担体で希釈するか、またはカプセル、サシェ、紙もしくは容器の形体である担体に封入する。担体が希釈剤である場合、有効成分のためのビヒクル、賦形剤または媒体となる固体、半固体または液体物質である。したがって、該組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液剤、乳液剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体として、または液体媒体中で）、軟および硬ゼラチンカプセル剤、座剤、滅菌注射液および滅菌包装散剤の剤形をとりうる。

【００４０】

適当な担体、賦形剤および希釈剤の幾つかの例として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカントゴム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、メチルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸塩、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱物油が挙げられる。製剤にはさらに、滑沢剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、保存剤、甘味料または香味料を含めることができる。本発明組成物は、有効成分について、患者への投与後の即放性、持続放出性または遅延放出性を提供するように製剤することができる。

【００４１】

用量

投与される特定の用量は、それぞれの状況を取り巻く個々の環境によって決定される。これらの環境として、投与経路、レシピエントのこれまでの病歴、治療中の病気の状態または症状、治療中の状態／症状の重篤度ならびにレシピエントの年齢および性別が挙げられる。さらに、当然のことながら、投与される治療用量は、関連する環境を考慮して医師によって決定される。

一般に、式（Ｉ）の化合物の有効最小１日用量は、約１、５、１０、１５または２０ｍｇである。代表的には、有効最大用量は、約５００、１００、６０、５０または４０ｍｇである。適当な用量は、最初に低用量の化合物を投与し、次いで、所望の治療効果が見られるまで徐々に用量を増量するというレシピエントの用量加減に関する医療業界における標準的実践にしたがって、決定される。

【００４２】

投与経路

化合物は、経口、直腸、経皮、皮下、局所、静脈内、筋肉内または鼻腔内経路などの種々の経路によって投与することができる。

【００４３】

併用療法

式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ）の化合物が有用である疾患または身体状態の治療に用いられる他の薬物と併用することができる。このような他の薬物は、通例用いられる経路および量で同時または連続的に投与することができる。式（Ｉ）の化合物を１種またはそれ以上の他の薬物と同時に用いる場合、式（Ｉ）の化合物に加えて、このような他の薬物を含む医薬組成物が好ましい。したがって、本発明の医薬組成物には、１種またはそれ以上の他の有効成分も含む組成物が包含される。別々に、あるいは同じ医薬組成物として、式（Ｉ）の化合物と併用することができる他の有効成分の例として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：

（ａ）（ｉ）グリタゾン（たとえば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、ＭＣＣ－５５５、ＢＲＬ４９６５３など）ならびにWO97/27857、WO 97/28115、WO 97/28137およびWO97/27847に記載の化合物などのＰＰＡＲ－γアゴニスト；および（ｉｉ）などのインスリン増感剤；

（ｂ）インスリンまたはインスリン模倣薬；

（ｃ）トルブタミドおよびグリピジドなどのスルホニルウレア；

（ｄ）α－グルコシダーゼインヒビター（アカルボースなど）；
（ｅ）（ｉ）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼインヒビター（ロバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチンおよび他のスタチン類）；（ii）封鎖剤（セキストラント）（コレスチラミン、コレスチポールおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体）；（iii）ニコチニルアルコールニコチン酸またはその塩；（iv）フェノフィブリン酸誘導体（クロフィブラート、フェノフィブレートおよびベンザフィブレート）などのプロリフェレーター－アクチベーター受容体αアゴニスト；（ｖ）β－シトステロールなどのコレステロール吸収のインヒビターおよびメリナミドなどのアシルＣｏ－Ａ：コレステロールアシルトランスフェラーゼインヒビター；（ｖi）プロブコール；（vii）ビタミンＥ；および（viii）サイロミメティックスなどのコレステロール低下剤；
（ｆ）WO97/28149に開示のものなどのＰＰＡＲ－δアゴニスト；
（ｇ）フェンフルラミン、デキシフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタットおよびβ－３アドレナリン受容体アゴニストなどの抗肥満化合物；
（ｈ） WO 97/19682、WO 97/20820、WO 97/20821、WO 97/20822およびWO 97/20823に開示の神経ペプチドＹアンタゴニスト（たとえば、神経ペプチドＹ５）などの食餌行動改変剤；
（ｉ）WO 97/36579に記載のＰＰＡＲ－αアゴニスト；
（ｊ）WO97/10813に記載のＰＰＡＲ－γアゴニスト；
（ｋ）フルオキセチンおよびセルトラリンなどのセロトニン再取り込みインヒビター；
（ｌ）ＭＫ－０６７７などの成長ホルモン分泌促進薬；および
（ｍ）シルデナフィルおよびＩＣＩ－３５１などのホスホジエステルＶインヒビター、フェントールアミンメシレートなどのα－２アドレナリン受容体アンタゴニストおよびアポモルフィンなどのドーパミン受容体アゴニストといったような男性および／または女性の性的機能不全の治療に有用な作用剤。

【００４４】

生物学的アッセイ

Ａ．結合アッセイ

クローニングされたヒトＭＣＲへの^{125}Ｉ－NDP－α－MSH結合の競合的インヒビターを同定するために、安定にトランスフェクトされたヒト胚腎臓（HEK）２９３細胞膜を用いて放射リガンド結合アッセイを行う。

ヒトまたはラットメラノコルチン受容体でトランスフェクトしたHEK２９３細胞を付着単層または懸濁培養のいずれかで成長させる。３７℃および5%CO_2/空気雰囲気にて、ダルベッコの変法イーグル培地（DMEM）と25 mMのＬ－グルコース、100ユニット/mlのペニシリンG、100μg/mlのストレプトマイシン、250ナノグラム/mlのアンホテリンB、300μg/mlのゲンシチンを含み、5% のウシ胎児血清を加えたハムのＦ１２の３：１混合物中、単層細胞を回転ボトル内で成長させる。単層細胞を懸濁培養に付し(Bergら、Biotechniques Vol. 14、No.6、1993)、0.1 mM $CaCl_2$、2%ウマ血清および細胞－細胞凝集を防ぐために100μｇ/mlのナトリウムヘパリンを含む変法DME/F12培地中、スピナまたは振とうフラスコ(37℃および7.5% CO_2/空気オーバーレイ)のいずれかにおいて成長させる。遠心分離によって細胞を採集し、PBSで洗浄し、膜調製まで、ペレットを－８０℃にて凍結保存する。

【００４５】

次の組成：50 mM Tris、pH 7.5、4℃、250mMのスクロース、1mM $MgCl_2$、Complete（登録商標）EDTA－フリープロテアーゼインヒビタータブレット(Boehringer Mannheim)および24μｇ/ml DNase I(Sigma、セントルイス、MO)である１０倍体積の膜調製緩衝液（すなわち、緩衝液１０ｍｌに対してペレット１ｇ）にペレットを再懸濁する。２０ストロークを用いる電動dounceで細胞をホモジナイズし、ホモジネートを４℃、38,000ｘｇにて４０分間遠心分離に付す。ペレットを2.5－7.5 mg/mlの濃度で膜調製緩衝液に再懸濁し、膜ホモジネートの１ｍｌのアリコートを液体窒素ですばやく凍結し、次いで、－８０℃で貯蔵する。

【００４６】
式（Ｉ）の化合物（300ピコモル～30マイクロモル）または非標識NDP－α－MSH(1ピコモル～100ナノモル)の溶液を150μＬの膜結合緩衝液に加えて、最終濃度（括弧内）を得る。膜結合緩衝液の組成は、次の通りである：25 mM HEPES、pH 7.5； 10 mM $CaCl_2$； 0.3% BSA。0.5－5.0μｇの膜タンパク質を含む膜結合緩衝液150μＬ、次いで、50ナノモルの^{125}I－NDP－α－MSHを加え、最終濃度100ピコモルにする。さらに15μＬのSPAビーズ（５mg／ml）を加え、得られる混合物を短時間振とうし、室温にて10時間インキュベートする。 Wallace Trilux マイクロプレートシンチレーションカウンターで放射活性を定量する。Cheng－Prusoff 等式： $Ki= IC_{50}/(1 + D/Kd)$を用いて、競合アッセイにおいて得たIC_{50}値を親和定数(Ki値)に換算する。

【００４７】
B. 機能アッセイ
アゴニストおよびアンタゴニストを識別するために機能細胞ベースアッセイを展開する。アゴニストアッセイ：トリプシン／ＥＤＴＡ溶液(0.25%； Life Technologies、ロックビル、MD)を用いてヒトメラノコルチン受容体を安定して発現しているＨＥＫ２９３細胞（たとえば、Yangら、Mol－Endocrinol.、11(3)： 274－80、1997を参照）を組織培養フラスコから分離する。遠心分離によって細胞を集め、1% L－グルタミンおよび0.5% ウシ胎児血清を補足したDMEM(Life Technologies、ロックビル、MD)に再懸濁する。細胞を計数し、$4.5x10^5$/mlに希釈する。
式（Ｉ）の化合物をＤＭＳＯ(最終濃度$3x10^{-5}$～$3x10^{-10}$M)で希釈し、0.05体積の化合物溶液を0.95体積の細胞懸濁液に加える；DMSOの最終濃度は0.5%である。37℃/5%CO_2にて５時間インキュベートした後、ルシフェリン溶液(50mM Tris、1mM $MgCl_2$、0.2% Triton－X100、5mM DTT、500マイクロモル 補酵素A、150マイクロモル ATPおよび440マイクロモルルシフェリン)を加えて細胞を溶解し、リポーター遺伝子ルシフェラーゼの活性を定量して、細胞内ｃＡＴＰ産生の間接測定を行う。
Wallace Victor 2 照度計を用いて、細胞溶解液からルシフェラーゼの活性を測定する。式（Ｉ）の化合物から得られるルーメン産生の量を、１００％アゴニストとして定義するNDP－α－MSHに応答して産生されたルーメンの量と比較して、化合物の相対的効力を得る。それ自体の最大レベルの刺激と比較して、最大刺激の半分が得られる化合物濃度としてＥＣ$_{50}$を決定する。

【００４８】
アンタゴニストアッセイ：NDP－α－MSHに応答したルーメン産生をブロックする化合物の能力としてアンタゴニスト活性を定義する。固定濃度の式（Ｉ）の化合物の溶液の不在および存在下で、NDP－α－MSHについての濃度－応答曲線を作成する(10x結合アッセイからのKi)。ＭＣＲ－発現細胞の懸濁液を調製し、NDP－α－MSHおよび化合物溶液とともに前述のように５時間インキュベートする。ルシフェリン試薬を加えて圧制を終了し、ルーメン産生を定量する。等式：Kb = アンタゴニスト濃度/[(EC_{50}'/EC_{50})－1]を用いて、式（Ｉ）の化合物の不在下におけるEC_{50}の右方向のシフトから、アンタゴニスト効力を決定する。

【００４９】
全細胞ｃＡＭＰ蓄積アッセイ
化合物の調製
アゴニストアッセイにおいて、化合物を１００％ＤＭＳＯ中の１０ｍＭストック溶液として、NDP－α－MSH（コントロール）を３３．３μＭストック溶液として調製する。これらを１００％ＤＭＳＯで連続的に希釈する。化合物プレートを化合物希釈緩衝液(HBSS－092、１mM アスコルビン酸、１mM IBMX、0.6% DMSO、0.1% BSA)中、さらに１：２００に希釈する。最終濃度範囲は、0.5 % DMSO中、化合物については10 μM～100 pMであり、コントロールについては33.33 nM～0.3 pMである。このプレートから４つのＰＥＴ９６ウエルプレートに２０μＬ移す（すべてのアッセイは、各受容体について２回行う）。

【００５０】

細胞培養および細胞刺激
ＭＣ３ＲおよびＭＣ４Ｒを安定してトランスフェクトされたＨＥＫ２９３細胞を、１０％ＦＢＳおよび１％抗生物質／抗真菌薬物質溶液を含むＤＭＥＭ中で成長させる。アッセイ当日、酵素フリーの細胞解離溶液(HBSS－092、0.1% BSA、10 mM HEPES)で細胞を除去し、１ｘｅ６細胞／ｍｌにて細胞緩衝液に再懸濁する。２０μＬの希釈化合物およびコントロールを含むＰＥＴ９６ウエルプレートに４０μＬの細胞／ウエルを加える。水浴中、３７℃にて２０分間インキュベートする。５０μＬのクエンチ緩衝液(50 mM 酢酸ナトリウム、0.25% Triton X－100)を加えてアッセイを停止する。

【００５１】

放射性リガンド結合アッセイ
ＳＰＡ緩衝液(50mM 酢酸ナトリウム、0.1% BSA)中で放射性リガンド結合アッセイを行う。ビーズ、抗体および放射性リガンドをＳＰＡ緩衝液で希釈して、９６ウエルプレートに対して十分な量を得る。各反応停止ウエルに３３．３３μＬのビーズ、３３．３３μＬの抗体および３３．３３μＬの^{125}Ｉ－ｃＡＭＰを含む１００μＬのカクテルを加える。これは、最終アッセイ体積２１０μＬ中、６．３ｍｇ／ｍｌのビーズ、０．６５％の抗ヤギ抗体および６１ｐＭの^{125}Ｉ－ｃＡＭＰ（２５０００～３００００ＣＰＭ）という最終濃度になる。１２時間インキュベートした後、Wallac MicroBetaカウンターでプレートを計数する。
同じ条件下でアッセイした標準曲線を用いて、データをピコモルのｃＡＭＰに換算する。Activity Baseソフトウェアを用いてデータを分析して、アゴニスト効力（EC_{50}）およびNDP－α－MSHに対する相対効力％データを作成する。

【００５２】

Ｃ．インビボ食物摂取モデル
１）１日の食物摂取
暗サイクル（１２時間）の開始の１時間前に、雄性ロング・エバンスラットに、５０％プロピレングリコール／人工脳脊髄液５μL中の試験化合物の脳血管注射（ＩＣＶ）を行う。ＩＣＶ注射直前の食物重量から、２４時間後の食物重量を減算することによって食物摂取を定量する。

【００５３】

２）急性熱量測定
暗サイクルの開始後の０～５時間の間に、雄性ロング・エバンスラットに、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射、腹腔内注射、ＩＣＶ注射または経口胃管栄養法によって、試験化合物を投与する。ラットを熱量測定室に入れ、２４時間ごとに消費された酸素の体積および吐き出された二酸化炭素の体積を測定する。Ｃの１）で述べたように食物摂取を測定する。熱量計中で、ラットが一連の赤外線ビームを遮断するときに、歩行運動活性を測定する。これらの測定によって、エネルギー支出、呼吸商およびエネルギーバランスの計算ができる。

【００５４】

３）食餌誘発性肥満マウスにおける食物摂取
４週齢から６．５ヶ月間高脂肪食餌（６０％脂肪カロリー）で維持した雄性Ｃ５７／Ｂ１６Ｊマウスに式（Ｉ）の化合物を腹腔内投与する。食物摂取および体重を８日間にわたって測定する。レプチン、インスリン、トリグリセリド、遊離脂肪酸、コレステロールおよび血中グルコースなどの肥満に関連する生化学的パラメーターを測定する。

【００５５】

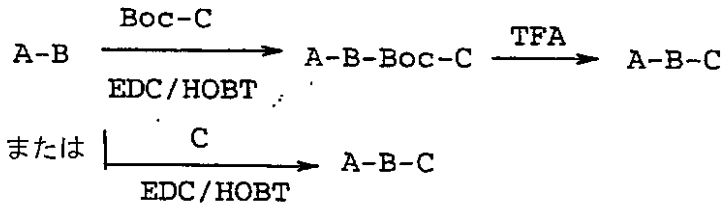
Ｄ．ラットEx Copulaアッセイ
ex copula評価中のペニス鞘へのペニスの収縮を防止するために提靭帯を外科的に除去した性的に成熟した雄性帝王切開誘導（ＣＤ）スプラーグ・ドーリーラット（６０日齢）を用いる。動物は、食物および水を自由に摂取することができ、正常の明暗サイクルに維持する。実験は明サイクル中に行う。

【００５６】

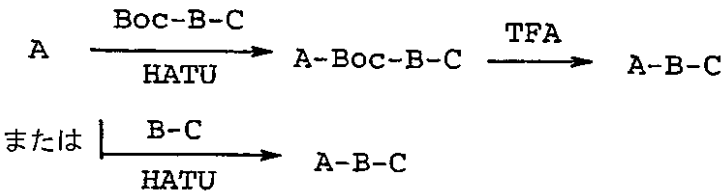
１）Ex Copula反射試験のための仰臥拘束の条件付け
この調節を約４日間行う。第１日、動物を暗い拘束器に入れ、１５～３０分間放置する。第２日、拘束器内で仰臥位に動物を１５～３０分間拘束する。第３日、ペニス鞘収縮状態の仰臥位に動物を１５～３０分間拘束する。第４日、ペニスの応答が見られるまで、ペニス鞘収縮状態の仰臥位に動物を拘束する。動物の中には、手順に対して完全に順化するまで、さらに条件付けの日数を必要とするものもある；無応答のものは、続いての評価から除去する。いずれかの取り扱いまたは評価後、動物は、ポジティブ強化を確実にするために褒美を与えられる。
【００５７】
２）Ex Copula反射試験
正常な頭部および足の毛繕いをさせるのに適切な大きさのシリンダーの内側に上部胴体を入れた仰臥位にラットを緩やかに拘束する。４００～５００ｇのラットに対して、シリンダーの直径は、約８ｃｍである。下部胴体および後ろ足は非接着性の材料（ベトラップ）で拘束する。鞘を永続的に収縮位置に維持するために陰茎亀頭を通す穴をあけた一片のベトラップを動物の上に固定する。代表的には、ex copulu生殖器反射試験と呼ばれるペニスの応答が見られる。代表的には、鞘収縮後、２，３分以内に一連のペニスの勃起が自発的に起こる。正常な反射原的勃起応答のタイプとして、伸長、充血、カップおよびフリップが挙げられる。伸長は、ペニス本体が伸びることとして分類される。充血は、陰茎亀頭の膨張である。カップは、陰茎亀頭の末端の縁が一瞬張り出してカップを形成するような強い勃起として定義される。フリップは、ペニス本体の背屈である。
【００５８】
どのように動物が応答するか、および応答するかどうかを決定するためにベースラインおよび／またはビヒクル評価を行う。動物には、最初の応答までに長い期間があるものがあり、また、全く無応答のものもある。このベースライン評価中、最初の応答までの潜伏期間、応答の数およびタイプを記録する。試験時間枠は、最初の応答後１５分間である。
評価中の最小限の１日の後、これらの同じ動物に式（Ｉ）の化合物を２０ｍｇ／ｋｇで投与し、ペニスの応答を評価する。すべての評価は、ビデオテープに記録し、後で評点する。個々の動物に関して、データを集め、薬物処置評価に対して比較されたベースラインおよび／またはビヒクル評価についてpaired両側ｔ－検定を用いて分析する。最少４匹の動物を用いて変動を減少させる。
ポジティブ参照コントロールを各実験に含めて、実験の妥当性を確実にする。動物には、行う実験の性質に応じて、多くの投与経路によって投与することができる。投与経路として、静脈内（ＩＶ）、腹腔内（ＩＰ）、皮下（ＳＣ）、および脳血管内（ＩＣＶ）が挙げられる。
【００５９】
Ｅ．女性の性的機能不全のモデル
女性の性的感受性に関連するげっ歯類のアッセイとして、前湾症のモデルおよび交尾活動の直接観察が挙げられる。また、雄性および雌性ラットの両方におけるオルガスムを測定するための麻酔した脊髄横切開を施したラットにおける尿道生殖器反射モデルがある。これらならびに女性の性的機能不全の他の確立された動物モデルは、McKennaら、Am. J. Physiol.、(Regulatory Integrative Comp. Physiol 30)：R1276－R1285、1991； McKennaら、Pharm. Bioch. Behav.、40：151－156、199l；およびTakahashiら、Brain Res.、359：194－207、1985に記載されている。
【００６０】
本発明化合物の製造
本発明化合物の製造は、順次または収束的合成経路を経て行うことができる。当業者であれば、一般に、式（Ｉ）の化合物の３つのドメインが、アミド結合を介して連結することを理解するであろう。ＢおよびＣドメインは、還元または部分還元アミド結合を介して（たとえば、還元的アミノ化を介して）連結されてもよい。したがって、当業者であれば、標準的ペプチドカップリング反応条件を介して３つのドメインを連結する多くの経路およ

び方法を容易に思いつくことができる。
【００６１】
語句「標準的ペプチドカップリング反応条件」とは、ＤＣＭなどの不活性溶媒中、ＨＯＢＴなどの触媒の存在下、ＥＤＣ、ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスホネートなどの酸活性化剤を用いてカルボン酸をアミンとカップリングさせることを意味する。所望の反応を促進し、望ましくない反応を最少化するためのアミノおよびカルボン酸に対する保護基の使用反応、数多く報告されている。存在する保護基の除去に必要な条件は、Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、Inc.、New York、NY 1991に見出すことができる。
【００６２】
ＣＢＺ、ＢｏｃおよびＦＭＯＣ保護基が、合成において広範に用いられ、それらの除去条件は、当業者には周知である。たとえば、ＣＢＺの除去は、エタノールなどのプロトン性溶媒中、活性炭上のパラジウムなどの金属の存在下、水素での触媒水素添加によって達成することができる。他の潜在的に反応性ある官能基の存在によって触媒水素添加が禁忌である場合、ＣＢＺの除去は、酢酸中、臭化水素の溶液で処理すること、あるいはＴＦＡとジメチルスルフィドの混合物で処理することによって達成することもできる。Ｂｏｃ保護基の除去は、塩化メチレン、メタノールまたは酢酸エチルなどの溶媒中、ＴＦＡまたはＨＣｌまたは塩化水素ガスなどの強酸で行われる。
【００６３】
式（Ｉ）の化合物は、ジアステレオマー混合物で存在する場合、メタノール、酢酸エチルまたはそれらの混合物などの適当な溶媒から分別結晶によってエナンチオマーからなる一対のジアステレオマーに分離することができる。このようにして得られる一対のエナンチオマーは、分割試薬として光学的に活性な酸を用いることによる慣例の手段によって個々の立体異性体に分離することができる。別法として、光学的に純粋な出発物質または立体配置のわかっている試薬を用いる立体特異的合成によって、式（Ｉ）の化合物のいずれかのエナンチオマーを得てもよい。
本発明化合物は、本発明化合物の製造についてさらに詳しく説明する、以下の反応工程式および実施例の手順にしたがって製造することができる。しかし、実施例において説明される化合物は、本発明とみなされる種類のみを形成すると解釈されるべきではない。
【００６４】
反応工程式１：カップリング手順
【化５３】

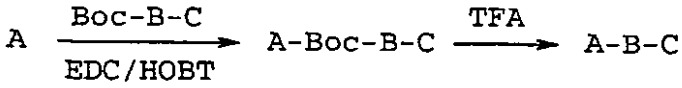
手順 1



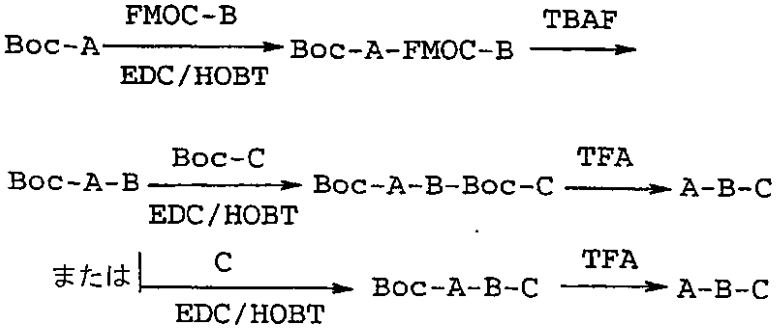
手順 2



手順 3

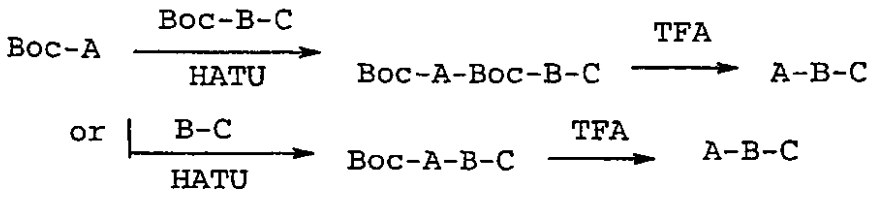


手順 4

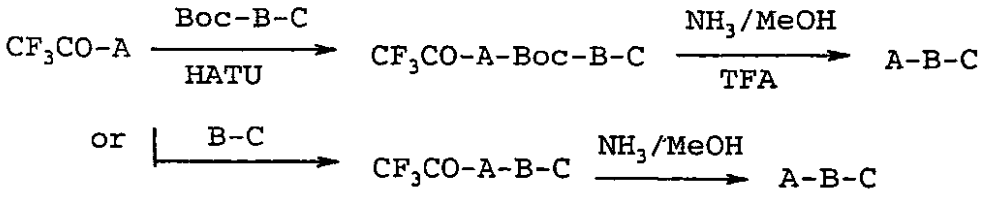


【化５４】

手順 5



手順 6



【００６５】

カップリング手順１において、適当なＡドメイン（例えばピペラジン）をＢドメイン（例えばＤ－Ｂｏｃ－ｐ－Ｃｌ－Ｐｈｅ－ＯＨ）にＥＤＣ／ＨＯＢｔ存在下でカップリングさせ、続いてＴＦＡ存在下でＢｏｃを脱保護する。カップリングしたＡＢ化合物を次いで適当なＣドメインにカップリングさせ、続いてＢｏｃ基を脱保護し、塩を形成する。別法として、ＣドメインがＢｏｃ基で保護されていない場合、脱保護ステップなしで最終化合物を得ることもできる。

【００６６】

カップリング手順２において、適当なＡドメイン（例えばピペラジン）を適当なＢＣドメインにＨＡＴＵ存在下でカップリングさせ、続いてＴＦＡ存在下でＢｏｃを脱保護し、塩を形成する。別法として、ＢＣドメインがＢｏｃ基で保護されていない場合、脱保護ステップなしで最終化合物を得ることもできる。

【００６７】

カップリング手順３において、適当なＡドメインを適当なＢＣドメインにＥＤＣ／ＨＯＢＴ存在下でカップリングさせ、続いてＴＦＡ存在下でＢｏｃを脱保護し、塩を形成する。

【００６８】

カップリング手順４において、適当なＡＢドメインを適当なＣドメインにＥＤＣ／ＨＯＢＴ存在下でカップリングさせ、続いてＴＦＡ存在下でＢｏｃを脱保護し、塩を形成する。別法として、ＣドメインがＢｏｃ基で保護されていない場合、脱保護ステップなしで最終化合物を得ることもできる。

【００６９】

カップリング手順５において、適当なＡドメインを適当なＢＣドメイン（保護または無保護ＢＣドメイン）にＨＡＴＵ存在下でカップリングさせ、続いてＴＦＡ存在下でＢｏｃを脱保護し、塩を形成する。

【００７０】

カップリング手順６において、適当なＡドメインを適当なＢＣドメイン（保護または無保護ＢＣドメイン）にＨＡＴＵ存在下でカップリングさせ、続いてNH_3／ＭｅＯＨ存在下でCF_3ＣＯ基を脱保護し、塩を形成する。カップリング手順６は本発明のピペリジン誘導体を製造するのに好ましい。

【００７１】

別法として、ＡドメインをＢドメインとカップリングさせる際、ＥＤＣ／ＨＯＡＴ、ＥＤＣ／ＨＯＢＴまたはＤＣＣ／ＨＯＢＴを用いることもできる。

【００７２】

一般に、Ｂｏｃ－保護ピペラジン（Ａドメイン）の出発原料をＴＦＡ／CH_2Cl_2、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ、ＨＣｌ／ジオキサン、またはＭｅＯＨ／Et_2O中のＨＣｌ存在下、硫化ジメチル（ＤＭＳ）などのカチオン捕捉剤を用いて、または用いずに脱保護した後、カップリング手順にかけることもできる。カップリング手順にかける前に遊離塩基としてもよく、または場合によっては塩として用いてもよい。

【００７３】

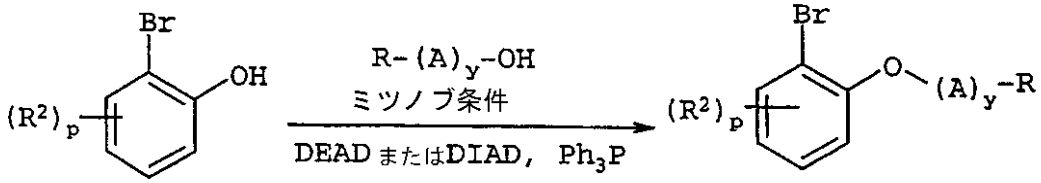
カップリング手順のために、CH_2Cl_2、ＤＭＦ、ＴＨＦまたは前述の溶媒の混合物などの適当な溶媒を用いることができる。適当な塩基には、トリエチルアミン（ＴＥＡ）、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）、Ｎ－メチルモルホリン、コリジン、または２，６－ルチジンが含まれる。ＥＤＣ／ＨＯＢｔを用いる場合には、塩基は不必要であることもある。

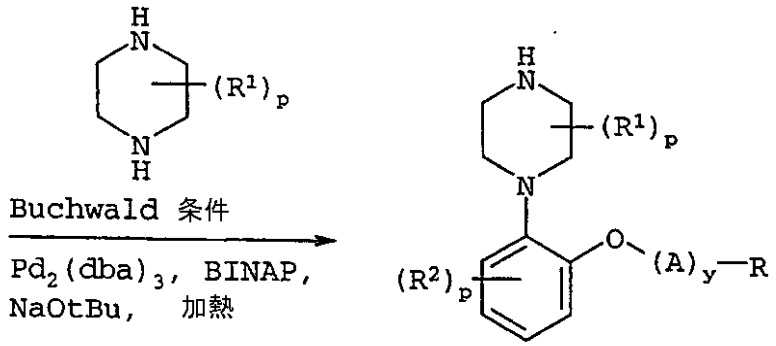
【００７４】

一般には反応完了後、反応混合物をＥｔＯＡｃ、CH_2Cl_2、またはEt_2Oなどの適当な有機溶媒で希釈してもよく、これを次いで水、ＨＣｌ、$NaHSO_4$、重炭酸塩、NaH_2PO_4、リン酸緩衝液（ｐＨ７）、食塩水またはその任意の組み合わせなどの水性溶液で洗浄する。反応混合物を濃縮し、次いで適当な有機溶媒と水性溶液との間で分配してもよい。反応混合物を濃縮し、水性溶液による処理をせずにクロマトグラフィーにかけることもできる。

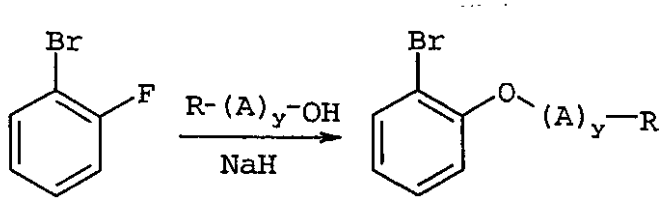
【００７５】
ＢｏｃまたはＣＢＺ、ＦＭＯＣ、CF_3COおよびH_2／Ｐｄ－Ｃなどの保護基を、ＴＦＡ／CH_2Cl_2、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ、ＨＣｌ／ジオキサン、ＭｅＯＨ／Et_2O中のＨＣｌ、ＮＨ３／ＭｅＯＨ、ＴＢＡＦまたはH_2／Ｐｄ－Ｃ存在下、チオアニソール、エタンチオールおよび硫化ジメチル（ＤＭＳ）などのカチオン捕捉剤を用いて、または用いずに脱保護することができる。脱保護したアミンを得られた塩として用いてもよく、またはCH_2Cl_2に溶解し、重炭酸塩水溶液もしくはＮａＯＨ水溶液で洗浄することにより、遊離塩基としてもよい。脱保護したアミンをＳＣＸイオン交換クロマトグラフィーにより遊離塩基とすることもできる。
【００７６】
本発明の化合物を、公知の標準法を用いて、ＴＦＡ、塩酸塩またはコハク酸塩などの塩として製造することもできる。
【００７７】
下記の工程式、製造および実施例において、様々な試薬記号および略語は下記の意味を有する：
ＢＩＮＡＰ　２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル
Ｂｏｃ　ｔ－ブトキシカルボニル
ＣＢＺ　ベンジルオキシカルボニル
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＥＡＤ　アゾジカルボン酸ジエチル
ＤＩＡＤ　アゾジカルボン酸ジイソプロピル
ＤＩＰＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ　４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ｅｑ．　当量
ＥＤＣ　１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミドＨＣｌ
ＥＳＩ－ＭＳ　電子スプレーイオン質量分析
Ｅｔ　エチル
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＦＭＯＣ　カルバミン酸９－フルオレニルメチル
ＨＡＴＵ　ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾル－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム
ＨＯＡＴ　１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール
ＨＯＢＴ　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
ＨＰＬＣ　高性能液体クロマトグラフィー
ＨＲＭＳ　高分解能質量分析
ｈ（ｈｒ）　時間
ＬＲＭＳ　低分解能質量分析
Ｍｅ　メチル
Ｍｓ　メタンスルホニル
ＮＭＭ　４－メチルモルホリン
$Pd_2(dba)_3$　トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）
Ｐｈ　フェニル
Ｐｈｅ　フェニルアラニン
Ｐｒ　プロピル
ｒ．ｔ．　室温
ＴＢＡＦ　フッ化テトラブチルアンモニウム
ＴＢＳ　テトラブチルジメチルシリル
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸

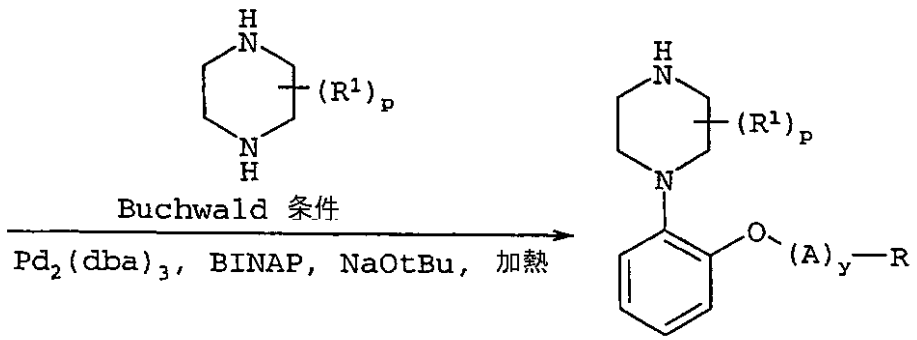
ＴＥＡ　トリエチルアミン
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
Ｔｉｃ　１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー
【００７８】
「Ａドメイン」製造のための反応工程式
本発明のＡドメインは、一般に、市販の出発原料から公知の化学変換を介して製造することができる。本発明の化合物のＡドメインの製造を、下記の反応工程式に図示している。
【００７９】
反応工程式２：「Ａドメイン」
１．ミツノブに続きＢｕｃｈｗａｌｄ
【化５５】



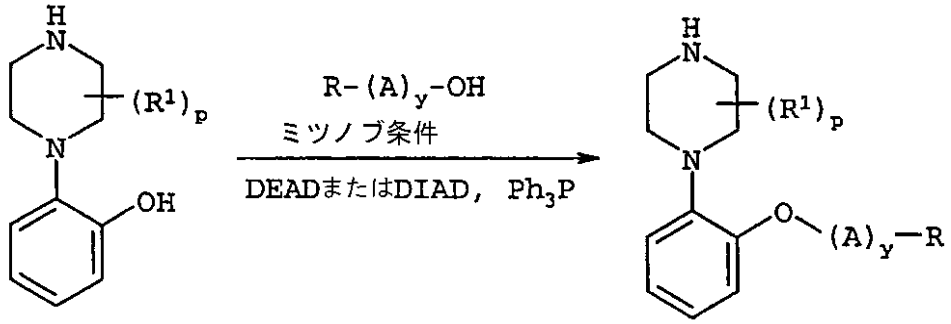


２．ＳＮＡｒに続きＢｕｃｈｗａｌｄ
【化５６】



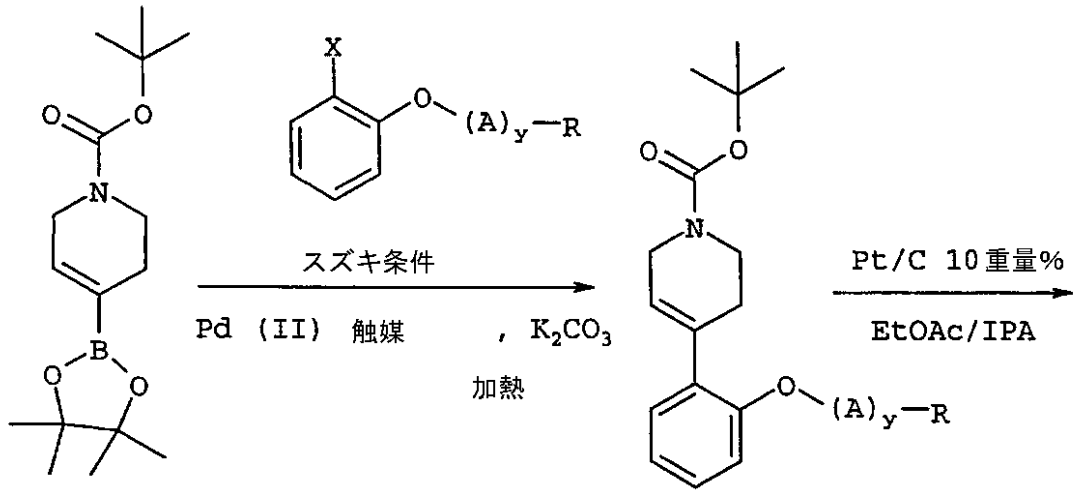


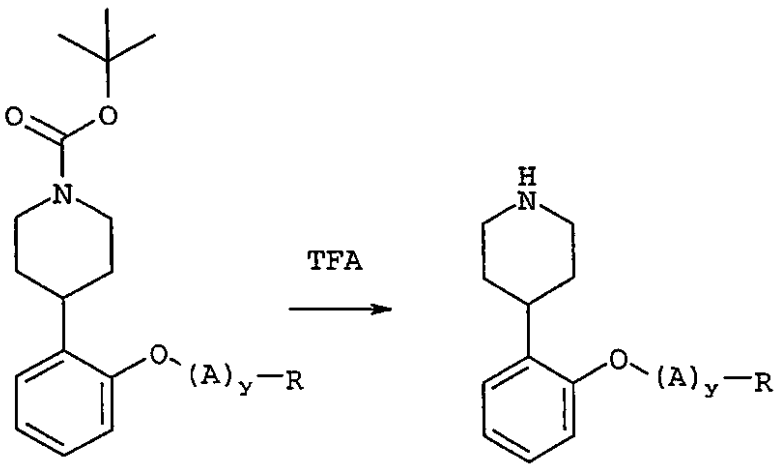
３．ミツノブ
【化５７】



４．スズキに続き水素添加

【化５８】





Ｘはハロ または ＯＴｆ（トリフルオロメタンスルホネート）

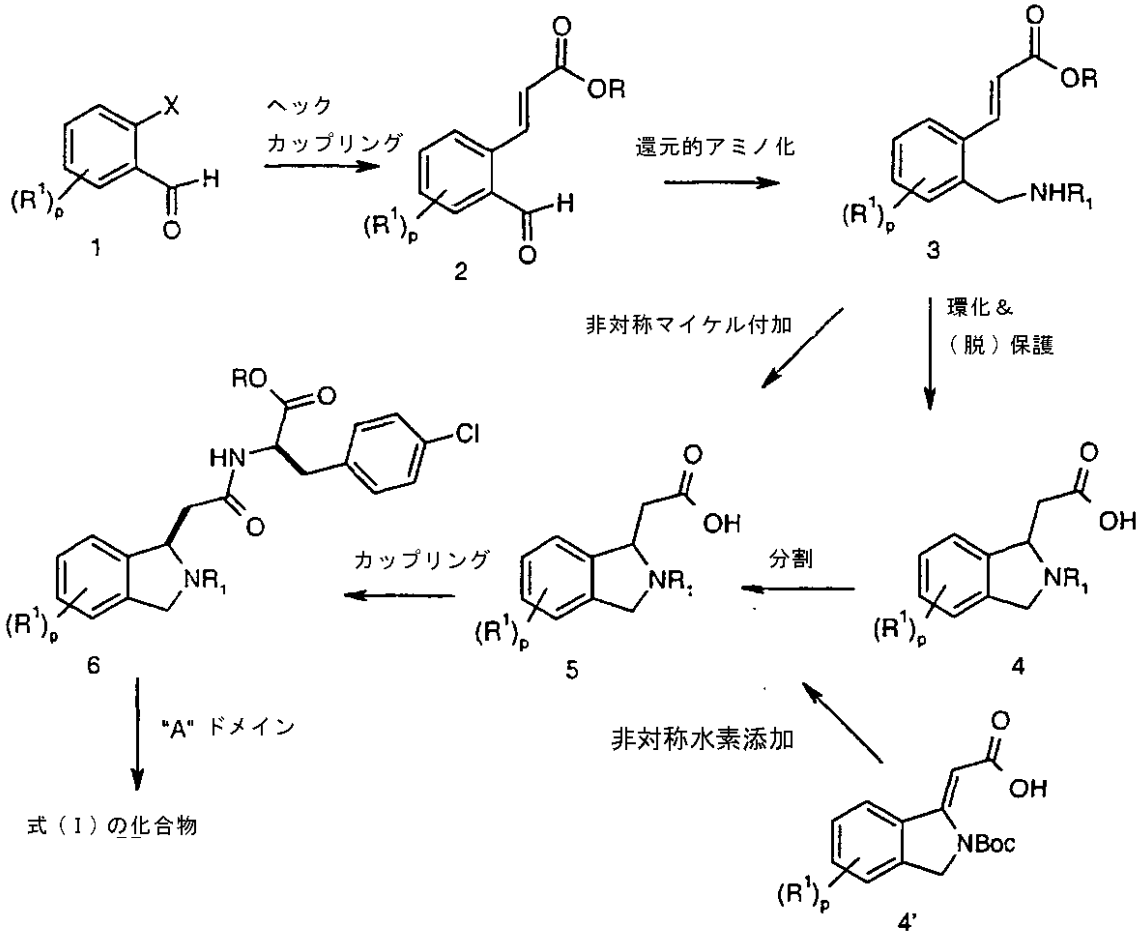
【００８０】

本発明は、反応工程式３～５に示すとおり、本発明の特定の中間体および／または化合物を製造するための新規な方法も提供する。

【００８１】

反応工程式３：

【化５９】



【００８２】
反応工程式３に示すとおり、Ｈｅｃｋカップリングに続く還元的アミノ化、環化、および分割による、主要中間体イソインドリン（５）の収斂型合成を開発した。また、本発明の化合物および／またはその中間体を製造するための、不斉マイケル付加および不斉水素添加を含む別の不斉アプローチも開発した。

【００８３】
反応工程式３に示すとおり、本発明のイソインドリン化合物を２－ハロベンズアルデヒド１またはその置換類縁体から製造することもできる。好ましい出発原料は２－ブロモベンズアルデヒドまたはその置換類縁体である。２－ブロモベンズアルデヒド１の、例えばアクリル酸メチルとのＰｄによるＨｅｃｋカップリングにより、アルファ、ベータ不飽和メチルエステル２を得、これを還元的アミノ化に供してアミン３（またはＲ$_1$が例えばＢｏｃの場合にはカルバミン酸エステル）を得る。様々なＨｅｃｋカップリング試薬および条件が、カップリング反応を行うのに適していることが判明した。適当な触媒およびリガンドには、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$／ＰＰｈ$_3$、Ｐｄ（ＯＡｃ）ＰＰｈ$_3$／ＢＵ$_4$ＮＢｒ、Ｐｄ（ＰＰＨ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$／ＣＵＩ、Ｐｄ（ＯＡＣ）$_2$／Ｐ（Ｏ－Ｔｏｌ）$_3$が含まれる。Ｈｅｃｋカップリング反応に適した溶媒には、ＤＭＦ、トルエンおよび酢酸エチルが含まれる。より好ましい塩基はトリエチルアミンである。

【００８４】
２のアルデヒド官能基のアミンへの還元的アミノ化は、酸性条件下でベンジルアミンまたはアルファ－メチルベンジルアミンと反応させ、続いて初期イミンを約ｐＨ５でＮａＣＮＢＨ$_3$を用いてインサイチューで還元することにより、高収率で達成される。初期イミンの還元を行うために、Ｎａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨおよびＮａＢＨ$_4$／Ｈを含む他の還元剤を用いることもできる。興味深いことに、得られるアミンは還元と同じ酸性条件下でただちに環化して、イソインドリン化合物となる。還元的アミノ化ステップにおけるベンジルアミンの代わりにＢｏｃＮＨ$_4$を用いることにより、化合物４を直接製造することもできる。

様々な還元剤のスクリーニングにより、ＢｏｃＮＨ$_2$を用いて還元的アミノ化を行うためには、ＣＨ$_3$ＣＮ中のＥｔ$_3$ＳｉＨおよびＴＦＡの組み合わせが好ましい方法であることが明らかとなった。

【００８５】

Ｎ－Ｂｏｃイソインドリンカルボン酸５を、カルバミン酸エステルとしての３から分子内マイケル付加およびエステル加水分解により製造することもできる。イソインドリンカルボン酸４を結晶化して分割することにより、鏡像異性体として純粋な化合物５を得た。

【００８６】

イソインドリンカルボン酸５合成のための二つの別の不斉アプローチ、すなわち不斉マイケル付加および不斉水素添加も開発した。不斉マイケル付加アプローチでは、アルファ－メチルベンジルアミンをキラル補助剤として用いてエナンチオ選択性を誘導する。不斉水素添加アプローチでは、キラルリガンド存在下で化合物４’を５に立体選択的に変換することができた。

【００８７】

最後に、例えば、適当なジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）存在下、ＥＤＣもしくはＥＤＣＩまたは他の活性化剤を用いるなどの標準的アミノ酸カップリング反応により、イソインドリン５の「Ｂ」ドメイン部分、すなわちＤ－Ｃｌ－Ｐｈｅとのカップリングを行って化合物６（「ＢＣ」部分）を得る。次いで、本明細書に記載のとおり、生成物（６）を当業者には公知のカップリング反応により「Ａ」ドメイン部分とカップリングさせて、標的となる式ＩのＭＣ４Ｒアゴニスト化合物を得る。

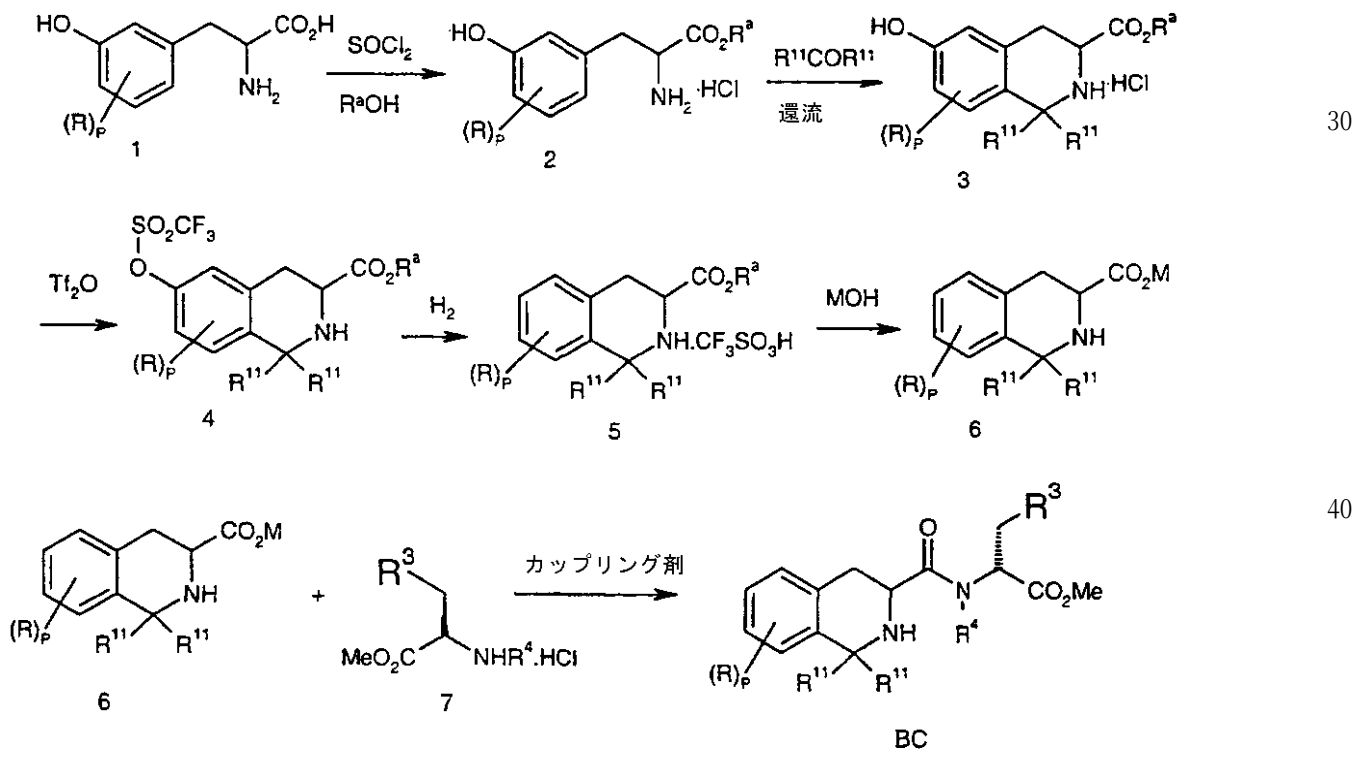
【００８８】

好ましくは、イソインドールまたは他の「Ｃ」ドメイン部分を、カップリングした［ＡＢ」ドメイン部分にカップリングさせて、式Ｉの化合物を生成する。

【００８９】

反応工程式４

【化６０】



【００９０】

反応工程式４に示すとおり、ｍ－チロシンまたはその置換類縁体を含む類縁体は、その酸

ハロゲン化物を形成し、続いてアルコール、すなわちメタノールまたはエタノールからのアルコキシ基によるハロゲン化物の求核置換を行って、エステル化することができる。塩化チオニルまたは他のハロゲン化物供給源を用いる場合、生成物を酸付加塩（２）として単離することもできる。得られるエステル（２）を適当なケトンまたはアルデヒドと共に還流条件下で加熱することにより、Ｐｉｃｔｅｔ－Ｓｐｅｎｇｌｅｒ反応にかける。例えば、ｐｉｃｔｅｔ－Ｓｐｅｎｇｌｅｒ反応においてホルムアルデヒドを用いることにより、無置換イソキノリン骨格（３）を生成することができる。一方、ケトン供給源および溶媒としてアセトンを用いることにより、R^{11}がメチルであるｇｅｍ－ジメチル置換イソキノリンを生成することができる。本発明の実施のために、他の反応性が低い置換基をR^{11}基として置換することもできる。

【００９１】

生成物イソキノリン（３）を、好ましくは酸付加塩として単離することもできる。ｍ－チロシンを出発原料として用いる場合、例えば、塩基存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸またはメタンスルホン酸と反応させてトリフレートまたはメシレートを生成するなどの、良好な脱離基による保護／活性化により、まず遊離ヒドロキシル基を除去する。トリフレートはトリフルオロメタン置換基に特別の電子求引効果があるため、化合物（３）を脱酸素のために準備するのに用いる好ましい基である。脱酸素反応は約５０ｐｓｉの圧での水素添加により行う。生成物（４）は酸付加塩として単離することができる。生成物（４）を塩基性条件下で加水分解して、酸性塩を得る。前述の加水分解に適した塩基には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化ナトリウムリチウムの水溶液が含まれる。反応は好ましくは水性および有機性溶媒の混合物中で実施する。塩基添加中の発熱は、過熱または「ランナウェイ反応」を避けるために調節（すなわち、約３５℃未満）してもよい。反応生成物は水性溶液処理により単離することができる。別法として、全混合物を濃縮して有機溶媒で洗浄し、結晶化後に所望の生成物（６）を得ることもできる。

【００９２】

次いで、生成物（６）を、例えば、前述および実験項に記載の４－クロロ－Ｄ－フェニルアラニンなどの「Ｂ」ドメイン基質と反応させる。得られる「ＢＣ」結合生成物を次いで「Ａ」ドメイン部分と反応させて、それぞれの式Ｉの化合物を生成する。別法として、生成物（６）を「ＡＢ」ドメイン結合生成物と反応させて、式Ｉの化合物を得ることもできる。

【００９３】

当業者であれば、イソキノリニル窒素のカルバミン酸エステル、置換アミンまたは遊離アミンを生成するために、反応工程式４における中間体の特定の保護および脱保護が可能で、本発明の範囲内であると企図されることを承知している。特に明記されていない限り、本明細書に記載の反応を行うための試薬および手順は当業者には公知であり、Ｊ．MarchのAdvanced Organic Chemistry、第5版、Wiley Interscience Publishers、ニューヨーク州ニューヨークなどの一般参考書およびその中の引用文献中に見いだすことができる。

【００９４】

別の手順において、イソキノリン生成物、すなわちそれらのＮ－保護類縁体を含む化合物（３）または（５）を、例えばＬ－酒石酸、デヒドロアビエチルアミンまたは他の当業者には公知のものなどの分割剤との反応により分割することもできる。

【００９５】

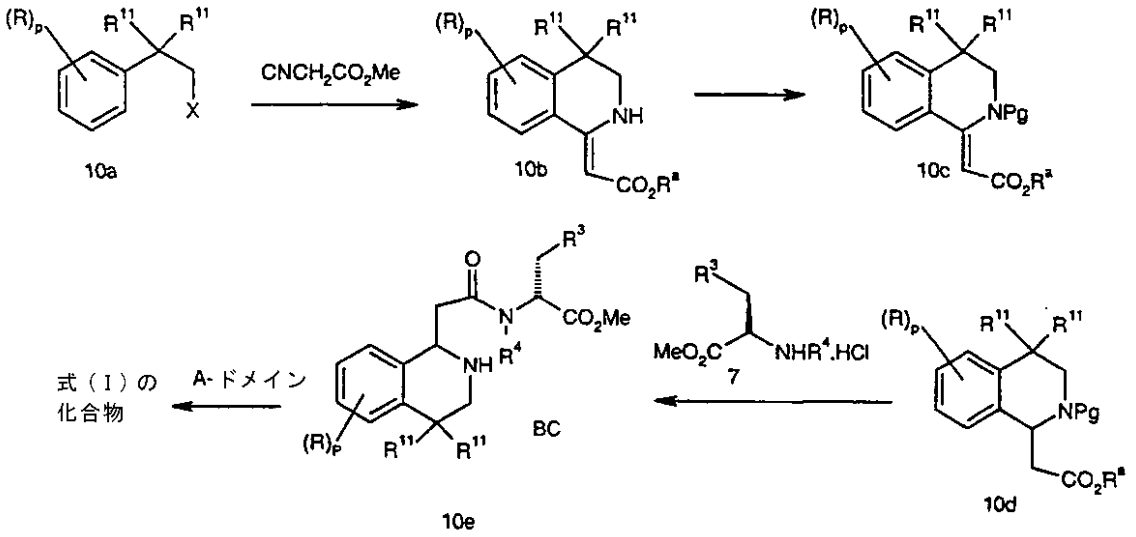
別法として、生成物（６）の不斉類縁体を、不斉出発原料を用いて製造することもできる。例えば、反応工程式４および実施例に記載し、例示しているものと本質的に同様の反応において、ｍ－チロシンエステルの代わりにＬ－ＤＯＰＡを用いて化合物（６）の不斉類縁体を得ることができる。

【００９６】

テトラヒドロイソキノリン酢酸誘導体を製造し、下記の反応工程式５に示すとおりに用いることができる：

反応工程式５

【化６１】



【００９７】

反応工程式５に示すとおり、市販されているか、または市販の出発原料から製造される式１０ａの化合物（Ｘはハロゲン、好ましくはブロモまたはクロロであり、ＲおよびＲ^{11}は前述の定義のとおりである）をシアノメチルエチルアセテートと反応させて、式１０ｂの化合物を得る。式１０ｂの化合物を適当な保護基（Ｐｇ）で化合物１０ｃとして保護し、次いで、例えば不斉水素添加を含む水素添加条件に供して、キラルでありうる（水素添加条件、すなわち不斉水素添加であるか、非不斉水素添加であるかに依存する）式１０ｄの化合物を生成することができる。式１０ｄの化合物またはその立体異性体を、例えば、４－クロロ－Ｄ－ｐｈｅなどのＢ－ドメイン部分と反応させてＢＣ部分（１０ｅ）を得る。次いで、式１０ｅの化合物をＡ－ドメイン部分と反応させ、式Ｉの化合物を得る。特定の反応ステップの詳細は、本明細書および実験項に記載の反応と同様または類似である。さらに、当業者であれば、加水分解および脱保護などの中間反応は、示した工程式の特定のステップにおいて最適な収率を達成するために必要であることを承知している。当業者であれば、式Ｉの他の化合物を得るためのＮ－アルキル化、またはＮ－アシル化、およびベンゼン環上のアルキル化などの他の一般的操作についても承知している。

【００９８】

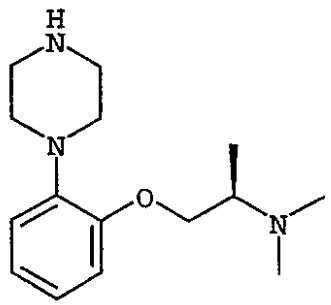
以下にＡドメイン製造の詳細例を記載する。

【００９９】

１Ａの製造

ジメチル－［１－メチル－２－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－Ｒ－エチル］－アミン

【化６２】



ステップ１：［２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－Ｒ－メチル－エチル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル：

ｏ－ブロモフェノール（１．９８ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）およびＲ－２－ヒドロキシ－１

－メチル－エチル－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）をトリフェニルホスフィン（４．５ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（６０ｍＬ）中に加え、系を約０℃に冷却した。ＤＩＡＤ（３．３７ｍＬ、１７．１ｍｍｏｌ）を３０分かけて少量ずつ加えた。混合物を室温まで加温し、約１６時間撹拌した。混合物をエーテル（２００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）を加えた。混合物を５Ｎ　ＮａＯＨ（１００ｍＬ）で洗浄し、エーテルで抽出して濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン溶液を加え、トリフェニルホスフィンオキシドを結晶化し、ろ去した。シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）により、約２．７８ｇの生成物（７４％）を澄明油状物で得た。ＭＳ実測値：２３０．０（Ｍ－Ｂｏｃ）

ステップ２：２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－Ｒ－メチル－エチルアミン：

ステップ１の化合物（２．７８ｇ、８．４２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に加え、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を加えた。混合物を室温で約１６時間撹拌し、次いで濃縮して、ＳＣＸアニオン交換クロマトグラフィーにかけて精製した。約１．８４ｇの標記化合物を澄明油状物で得た（９５％）。ＭＳ実測値２３０．０

ステップ３：［２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－Ｒ－メチル－エチル］－ジメチルアミン：

ステップ２の化合物（１．８４ｇ、７．９９ｍｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（３７％水溶液１．７ｍＬ）、トリアセトキシボロ水素化ナトリウム（９．５ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）、および酢酸（５．５ｍＬ）を混合し、ジクロロエタン（３６ｍＬ）中、室温で約４時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、１Ｎ　ＮａＯＨ（１００ｍＬ）で反応停止し、次いで層を分離した。水層をエーテル（５０ｍＬ）で逆抽出し、有機層を合わせ、次いでこれを乾燥し、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、約７１４ｍｇの生成物（３５％）を得た。

ＭＳ実測値２５８．０

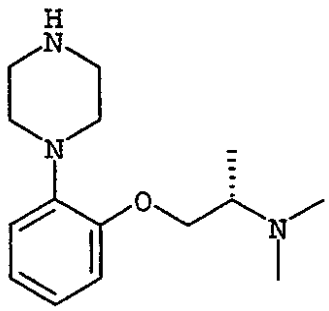
ステップ４：ステップ３の化合物（７１４ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）、ピペラジン（２８３ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１２６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（２５５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３６８ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）を混合し、脱気し、トルエン（２０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で約１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、エーテル（５０ｍＬ）で希釈し、セライトを通してろ過し、濃縮した。残渣をＳＣＸ精製にかけ、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ（NH_3　２Ｍ）／ＤＣＭ）にかけて、最終化合物（２４３ｍｇ、３４％）を黄色油状物で得た。ＭＳ実測値２６４．２、Ｍ＋１

【０１００】

２Ａの製造

ジメチル－［１－メチル－２－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－Ｓ－エチル］－アミン

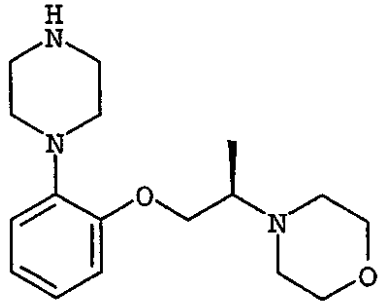
【化６３】



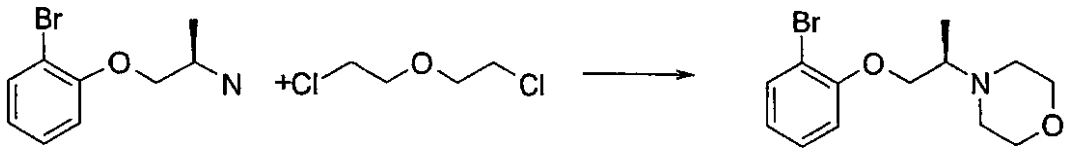
標記化合物を、Ｓ－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを用いた以外は１Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ実測値２６４．２、Ｍ＋１

【０１０１】

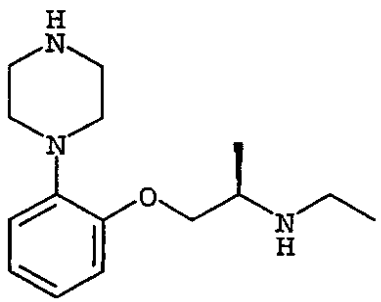
３Ａの製造
４－［１－メチル－２－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－Ｒ－エチル］－モルホリン
【化６４】



ステップ１：４－［２－（２－ブロモ－フェノキシ－１－Ｒ－メチル－エチル］モルホリン
【化６５】



２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－Ｒ－メチル－エチルアミン（製造１、ステップ２）（１ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）、１－クロロ－２－（２－クロロ－エトキシ）－エタン（８０９ｍｇ、５．６６ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（１４５ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．４ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）およびエタノール（４０ｍＬ）を混合し、約４日間還流温度で加熱した。混合物を濃縮して油状物とし、この油状物をＤＣＭに取り、水で洗浄した。有機分画を乾燥して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により、生成物（７９２ｍｇ、６１％）を澄明油状物で得た。ＭＳ実測値：３００．０（Ｍ＋１）
ステップ２：標記化合物をピペラジンおよび４－［２－（２－ブロモ－フェノキシ－１－Ｒ－メチル－エチル］モルホリンからＢｕｃｈｗａｌｄ条件を用いて製造した。ＭＳ実測値３０６．２、Ｍ＋１
【０１０２】
４Ａの製造
（Ｒ）－エチル－［１－メチル－２－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－エチル］－アミン
【化６６】



ステップ１：（Ｒ）－［２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－メチル－エチル］－エチル－アミン
（Ｒ）－２－（２－ブロモフェノキシ）－１－メチルエチルアミン、（製造１Ａ、ステッ

プ２）（１．６８ｇ、７．３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１６ｍｌ）に溶解した。混合物をブロモエタン（３．１８ｍｌ、４３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（７．６０ｇ、５５ｍｍｏｌ）と共にN_2下、室温で約３日間撹拌した。混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃに溶解し、水および食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過した。溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2中５％２Ｍ　NH_3）で精製して、約２．０８ｇのジエチルおよびモノエチルアミン化合物の混合物（モノエチルが少量生成物）を得た。

ＭＳ　ＥＳ　ＭＨ＋　２８６／２８８（１：１）（ジ）およびＭＨ＋　２５８／２６０（１：１）（モノ）

ステップ２：（Ｒ）－エチル－［１－メチル－２－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－エチル］－アミン

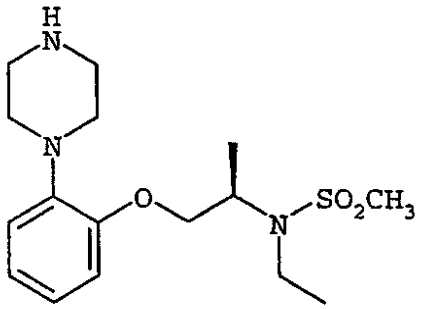
ステップ１の化合物（０．８８ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を無水トルエン（８ｍｌ）に溶解し、次いでピペラジン（０．３４ｇ、４．０ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（０．１４０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（０．２９ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．４１ｇ、４．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を脱気し、約８５℃で約１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ＴＨＦで希釈した。混合物をセライトを通してろ過し、次いで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2中５％２Ｎ　NH_3）で精製して、モノおよびジエチル化合物の混合物（０．３４ｇ）（モノエチルが少量生成物）を得た。ＭＳ　ＥＳ　ＭＨ＋　２９２（１：１）（ジ）およびＭＨ＋　２６４（１：１）（モノ）

【０１０３】

５Ａの製造

Ｎ－エチル－Ｎ－［１－メチル－２－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－Ｒ－エチル］－メタンスルホンアミド

【化６７】



ステップ１：Ｎ－［２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－Ｒ－メチル－エチル］－アセトアミド

２－（２－ブロモフェノキシ）－１－Ｒ－メチル－エチルアミン（製造１Ａ、ステップ２）（１．４４ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）を無水酢酸（１０ｍｌ）と混合して室温で１時間撹拌し、次いで４０～４５℃でさらに１時間撹拌した。混合物を濃縮し、水を加えた。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、$NaHCO_3$および食塩水で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥し、ろ過した。溶媒を除去して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＥｔＯＡｃ）で精製して、アセトアミド（１．５５ｇ、９１％）を得た。

ＭＳ　ＥＳ　ＭＨ＋　２７２／２７４（１：１）

ステップ２：［２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－Ｒ－メチル－エチル］－エチル－アミン

Ｎ－［２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－Ｒ－メチル－エチル］－アセトアミド（０．５０ｇ、１．８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍｌ）に溶解し、BH_3－ＴＨＦ（ＴＨＦ中１．５Ｍ、３．６ｍｌ、５．４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で約１時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、次いでＭｅＯＨ（２．４ｍｌ）中のＤＩＥＡ（１．２ｍｌ）を

加え、続いてＴＨＦ（５ｍｌ）中のI_2（０．９１ｇ）を加えた。混合物を約３０分間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈した。これを１Ｎ $Na_2S_2O_3$および食塩水で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥してろ過した。溶媒を除去して、粗製エチルアミン（０．５４ｇ）を得た。

ＭＳ　ＥＳ　ＭＨ＋　２５８／２６０（１：１）

ステップ３：Ｎ－［２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－Ｒ－メチル－エチル］－Ｎ－エチル－メタンスルホンアミド

［２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－Ｒ－メチル－エチル］－エチル－アミン（０．５４ｇ、１．８ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（１０ｍｌ）に溶解した。ＤＩＥＡ（０．６３ｍｌ、３．６ｍｍｏｌ）およびＭｓＣｌ（０．１７ｍｌ、２．２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。追加のＭｓＣｌ（０．５１ｍｌ、６．６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．２６ｍｌ、７．２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。追加のＭｓＣｌ（０．３４ｍｌ、４．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．６３ｍｌ、３．６ｍｍｏｌ）を加え、次いでさらに9時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、希$NaHCO_3$および食塩水で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥してろ過した。溶媒を除去して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、１／３）で精製して、スルホンアミド（０．３９ｇ、６４％、２ステップで）を得た。

ＭＳ　ＥＳ　ＭＨ＋　３３６／３３８（１：１）

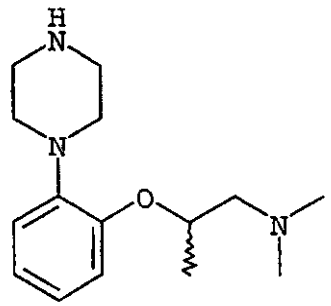
ステップ４：最終化合物をピペラジンおよびＮ－［２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－Ｒ－メチル－エチル］－Ｎ－エチル－メタンスルホンアミドからＢｕｃｈｗａｌｄ条件を用いて製造した。ＭＳ　ＥＳ　ＭＨ＋　３４２

【０１０４】

６Ａの製造

ジメチル－［２－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－Ｒ，Ｓ－プロピル］－アミン

【化６８】



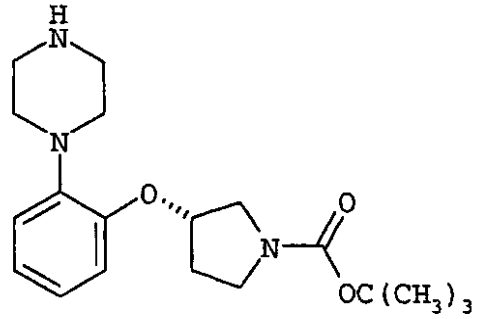
標記化合物を、ｏ－ブロモフェノールをラセミ１－ジメチルアミノ－プロパン－２－オールとカップリングさせた以外は１Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ実測値２６４．２、Ｍ＋１

【０１０５】

７Ａの製造

３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－Ｓ－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル：

【化６９】



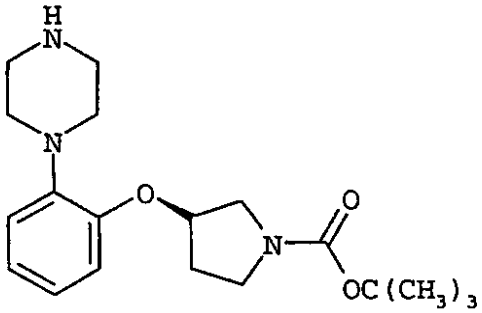
標記化合物を、ｏ－ブロモフェノールをＲ－３－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルとカップリングさせた以外は１Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ実測値３４８．２、Ｍ＋１

【０１０６】

８Ａの製造

３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－Ｒ－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化７０】



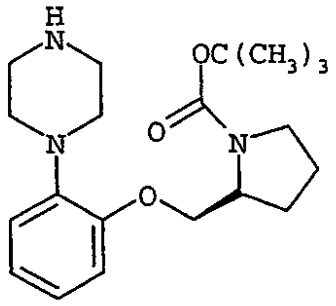
標記化合物を、ｏ－ブロモフェノールをＳ－３－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルとカップリングさせた以外は７Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ実測値３４８．１、Ｍ＋１

【０１０７】

９Ａの製造

２－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシメチル）－Ｓ－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化７１】



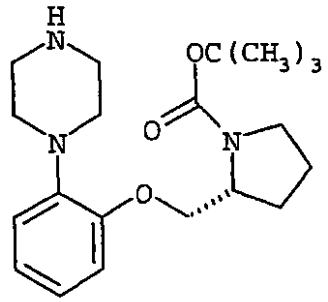
標記化合物を、ｏ－ブロモフェノールをＢｏｃ－Ｌ－プロリノールとカップリングさせた以外は１Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ実測値３６２．３、Ｍ＋１

【０１０８】

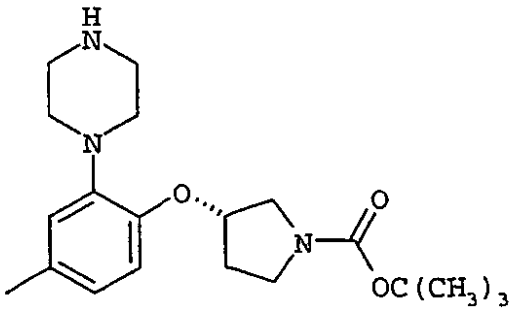
１０Ａの製造

３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシメチル）－Ｒ－ピロリジン－１－カルボン

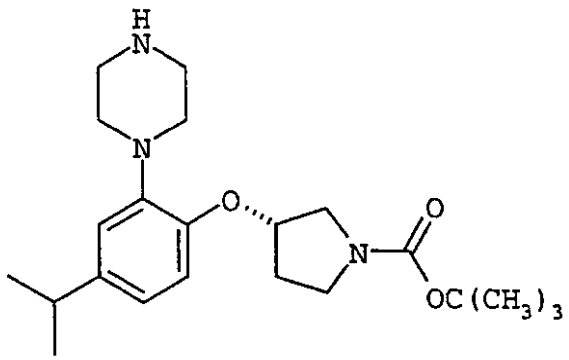
酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル
【化７２】



標記化合物を、ｏ－ブロモフェノールをＢｏｃ－Ｄ－プロリノールとカップリングさせた以外は１Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ実測値３６２．２、Ｍ＋１
【０１０９】
１１Ａの製造
４－［２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｓ－ピロリジン－３－イルオキシ）－５－メチル－フェニル］ピペラジン
【化７３】

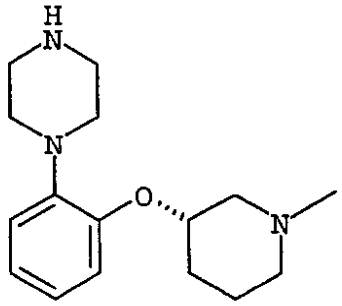


標記化合物を、２－ブロモ－４－メチルフェノールをＮ－ｂｏｃ－３－（Ｒ）－ヒドロキシ－ピロリジンとカップリングさせた以外は１Ａの製造と同様の様式で製造した。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：３６２．３（Ｍ＋１）
【０１１０】
１２Ａの製造
１－［５－イソプロピル－２－Ｓ－（ピロリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン
【化７４】



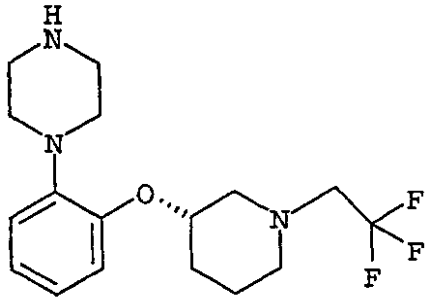
標記化合物を、２－ブロモ－４－イソプロピル－フェノールをＮ－ｂｏｃ－３－（Ｒ）－ヒドロキシ－ピロリジンとカップリングさせた以外は１１Ａの製造と同様の様式で製造した。

【０１１１】
１３Ａの製造
１－［２－（１－メチル－Ｓ－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン
【化７５】

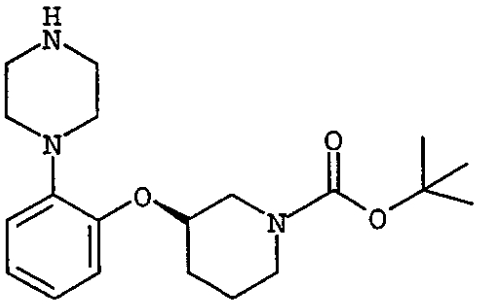


ステップ１：Ｒ－ピペリジン－３－オールＨＣｌ塩（１５ｇ、１０９ｍｍｏｌ）を、炭酸カリウム（３０．１ｇ、２１８ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ／水（１／１混合物５００ｍＬ）に加え、ジ－ｔ－ブチルジカーボネート（２６．２ｇ、１２０ｍｍｏｌ）を排気しながら加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、次いでＤＣＭ（４００ｍＬ）で希釈し、水（２×２００ｍＬ）で洗浄した。有機分画を乾燥し、濃縮して、白色結晶性固体（２３．２ｇ）を得た。
ステップ２：ステップ１で得た化合物（１０ｇ、４９．６８ｍｍｏｌ）、オルトブロモフェノール（７．１４ｇ、４１．４ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１９．５５ｇ、７４．５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）に加え、混合物を０℃に冷却した。ＤＩＡＤ（１４．７ｍＬ、７４．５ｍｍｏｌ）を約３０分間で滴加し、混合物を室温まで加温し、約１６時間撹拌した。混合物をエーテル（５００ｍＬ）で希釈して水（５０ｍＬ）を加えた。次いで、有機部分を５Ｎ　ＮａＯＨ（５００ｍＬ）で洗浄し、水相をエーテル（５００ｍＬ）で抽出して濃縮した。濃縮した油状物をＥｔＯＡｃ／ヘキサンに取り、トリフェニルホスフィンオキシドが結晶化した。スラリーをろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにかけて、生成物（６．６５ｇ、４５％）を澄明油状物で得た。
ステップ３：ステップ２で得た化合物（１ｇ、２．８１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ／ＴＨＦ（１／１混合物２０ｍＬ）に加え、混合物を室温で約１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＳＣＸアニオン交換クロマトグラフィーにかけて、生成物（７７５ｍｇ）を澄明油状物で得た。ＭＳ実測値２５６。
ステップ４：ステップ３の化合物（８．６３ｇ、３３．７ｍｍｏｌ）ｍホルムアルデヒド（３７％水溶液７．０６ｍＬ）、トリアセトキシボロ水素化ナトリウム（４０ｇ、１８８．７２ｍｍｏｌ）、および氷酢酸（２３．１ｍＬ、４０４．４ｍｍｏｌ）をジクロロエタン（１５３ｍＬ）中で混合し、混合物を室温で約２４時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＮａＯＨ（２００ｍＬ）で反応停止し、次いで層を分離した。水層をエーテル（２００ｍＬ）で逆抽出し、有機相を合わせ、乾燥し、ろ過し、濃縮した。クロマトグラフィーにより生成物（８．１８ｇ、９０％）を澄明油状物で得た。ＭＳ実測値２７０．０２
ステップ５：ステップ４の化合物（４．２８ｇ、１５．８４ｍｍｏｌ）、ピペラジン（１．６４ｇ、１９．０１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７２５ｍｇ、０．７９２ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１．４８ｇ、２．３８ｍｍｏｌ）、およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．１３ｇ、２２．２２ｍｍｏｌ）を混合し、トルエン（１００ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で約５時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、エーテル（１００ｍＬ）で希釈し、セライトを通してろ過し、濃縮した。残渣をＳＣＸ精製にかけ、得られた油状物をクロマトグラフィーにかけて、最終化合物（２．１２ｇ、４９％）を黄色油状物で得た。ＭＳ実測値２７６．２
【０１１２】

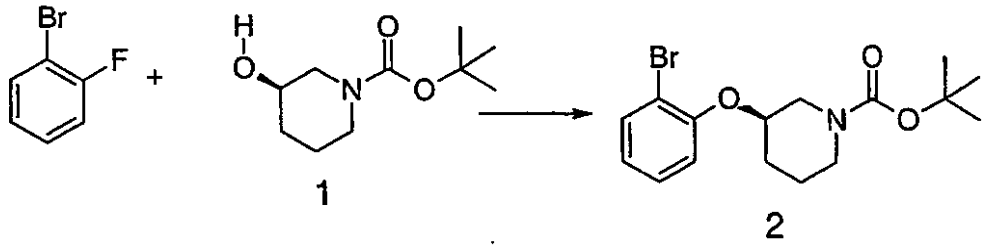
１４Ａの製造
１－｛２－［１－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－Ｓ－ピペリジン－３－イルオキシ］－フェニル｝－ピペラジン
【化７６】



ステップ１：１－［３－（２－ブロモ－フェノキシ）－Ｓ－ピペリジン－１－イル］－２，２，２－トリフルオロ－エタノン
３－（２－ブロモ－フェノキシ）－ピペリジン（約１．０ｇ、３．９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下でＴＨＦ（２０ｍｌ）に溶解し、無水トリフルオロ酢酸（１．７ｍｌ、１２．０ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を約３０分間撹拌し、減圧濃縮した後、酢酸エチルを加えた。混合物を水および食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、１０％酢酸エチル／９０％ヘキサンで溶出して、標記化合物（約１．２５ｇ）を得た。質量分析MH^+ ３５３
ステップ２：３－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－Ｓ－ピペリジン
ステップ１からの化合物（約１．２５ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下でＴＨＦ（１４ｍｌ）に溶解し、三フッ化ホウ素エーテラート（０．４５ｍｌ、２．１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を加熱還流し、ボランジメチルスルフィド（５．３ｍｌ、６．３９ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴加した。混合物を約４５分間撹拌し、硫化物を煮沸により除去した。冷却後、６Ｎ　ＨＣｌ（約６～７ｍｌ）を加え、フラスコを約４０℃に加熱する。混合物を２Ｎ　ＮａＯＨで塩基性とし、次いで酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮乾固した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、２０％酢酸エチルエチル／８０％ヘキサンで溶出して、標記化合物（約１．１３ｇ）を得た。質量分析MH^+ ３３９
ステップ３：ステップ２の化合物をピペラジンとＢｕｃｈｗａｌｄ条件下でカップリングさせることにより最終化合物を製造した。
【０１１３】
１５Ａの製造
３－（２－ピペラジン－フェノキシ）－Ｒ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル
【化７７】



ステップ１：
【化７８】



1 2

水素化ナトリウム（２．９９ｇ、７４．５５ｍｍｏｌ）（鉱油中６０％）をＤＭＦ（２０ｍＬ）中でスラリーとし、６５℃に加熱した。このスラリーにＤＭＦ（２５ｍＬ）中の１（５ｇ、２４．８５ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴加した。混合物を６５℃で約１時間撹拌した。ＤＭＦ（５ｍＬ）中のブロモフルオロベンゼン（５．５ｍＬ、４９．７ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を６５℃で約１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、濃縮して油状固体とし、これを次いで水（２００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／１、２００ｍＬ）の間で抽出した。有機層を乾燥し、ろ過して濃縮した。クロマトグラフィーにより、化２（６．３５ｇ、７２％）を澄明油状物で得た。

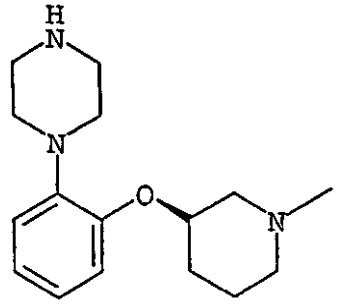
ステップ２：化合物２（２ｇ、５．６１ｍｍｏｌ）、ピペラジン（５８１ｍｇ、６．７４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２５６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（５２３ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７５５ｍｇ、７．８５ｍｍｏｌ）を混合し、トルエン（５０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で約５時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、これを次いでエーテル（１００ｍＬ）で希釈し、セライトを通してろ過し、濃縮した。残渣をＳＣＸ精製にかけ、得られた油状物をクロマトグラフィーにかけて、最終化合物（１．５６ｇ、７７％）を黄色油状物で得た。ＭＳ実測値３６２．２、Ｍ＋１

【０１１４】

１６Ａの製造

１－［２－（１－メチル－Ｒ－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル）－フェニル］－ピペラジン

【化７９】



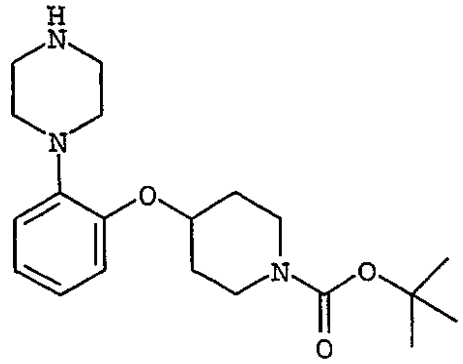
標記化合物を、Ｒ－３－（２－ブロモ－フェノキシ）－ピペリジンを用いた以外は１３Ａの製造と同様の様式で製造した。

【０１１５】

１７Ａの製造

４－［２－（Ｎ－ｂｏｃ－ピペリジン－４－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジンの合成

【化８０】

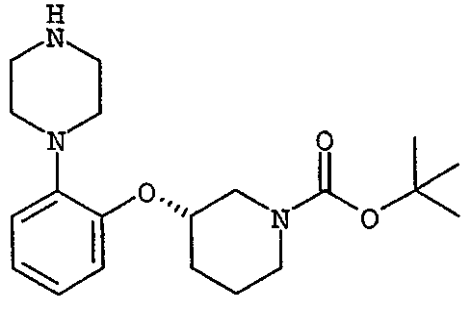


ステップ１：Ｎ－ｂｏｃ－４－（２－ブロモ－フェノキシ）－ピペリジン
ＤＭＦ（４０ｍＬ）中のＮａＨ（油中６０％分散液、５．９ｇ、１４８．５ｍｍｏｌ、３．０ｅｑ．）のスラリーに、N_2下、６５℃で、Ｎ－ｂｏｃ－４－ヒドロキシピペリジン（１０ｇ、４９．５ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液を加えた。約２時間撹拌後、１－ブロモ－２－フルオロベンゼン（１１．０ｍＬ、９９．０ｍｍｏｌ、２．０ｅｑ．）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を滴加した。得られた混合物を６５℃で終夜撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）および食塩水（１００ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2 ２５０ｇ、４０ｍＬ／分、２０分間で０％から３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの直線勾配および３０％ＥｔＯＡｃを１３分間）で精製して、標記化合物（１４．３ｇ、３９．８ｍｍｏｌ、８１％）を得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：３５８．０。
ステップ２：Ｎ－ｂｏｃ－４－（２－ブロモ－フェノキシ）－ピペリジン（１３．４ｇ、３９．６ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、ピペラジン（９．７３ｇ、１１３ｍｍｏｌ、３．０ｅｑ．）、Pd_2dba_3（１．７２ｇ、１．８８ｍｍｏｌ、０．０５ｅｑ．）、ＢＩＮＡＰ（３．５ｇ、５．６５ｍｍｏｌ、０．１５ｅｑ．）のトルエン（１５０ｍＬ）溶液にＮａＯｔＢｕ（５．１ｇ、５２．６ｍｍｏｌ、１．４ｅｑ．）を加えた。混合物を９５℃に加熱し、この温度で終夜撹拌した。スラリーをＥｔＯＡｃで希釈し、セライトパッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、イオン交換（ＳＣｘ、１０ｇ）カラムにより精製した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2 ２５０ｇ、４０ｍＬ／分、２０分間で０～１０％のＭｅＯＨ中２．０Ｍ NH_3／CH_2Cl_2の直線勾配および１０％のＭｅＯＨ中２．０Ｍ NH_3／CH_2Cl_2を７３分間）でさらに精製して、最終化合物（１２．６５ｇ、９３％）を得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：３６２．７（Ｍ＋１）

【０１１６】

１８Ａの製造
３－（２－ピペラジン－１－イルフェノキシ）－Ｓ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化８１】



ステップ１：３－（２－ブロモ－フェノキシ）－Ｓ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

ｏ－ブロモフェノール（１．７２ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ－Ｒ－３－ヒドロキシピペリジン（２ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）をトリフェニルホスフィン（３．９ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（６０ｍＬ）中に加え、系を０℃に冷却した。ＤＩＡＤ（２．９４ｍＬ、１４．９ｍｍｏｌ）を３０分かけて少量ずつ加え、混合物を室温まで加温し、約１６時間撹拌した。混合物をエーテル（２００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）を加えた。混合物を５Ｎ　ＮａＯＨ（１００ｍＬ）で洗浄し、エーテルで抽出して濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンを加え、トリフェニルホスフィンオキシドを結晶化し、ろ去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）にかけ、生成物（５８８ｍｇ、１７％）を澄明油状物で得た。ＭＳ実測値：２５６．０（Ｍ－Ｂｏｃ）

ステップ２：ステップ１の化合物（５８８ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、ピペラジン（１７１ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、Pd_2（ＤＢＡ）$_3$（７６ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１５４ｍｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）、およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２２２ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）を混合し、脱気した後、トルエン（１５ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で約１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、エーテル（５０ｍＬ）で希釈し、セライトを通してろ過し、濃縮した。残渣をＳＣＸ精製にかけ、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０％ＭｅＯＨ（NH_3　２Ｍ）／ＤＣＭ）にかけて、最終化合物（１０３ｍｇ、１７％）を黄色油状物で得た。

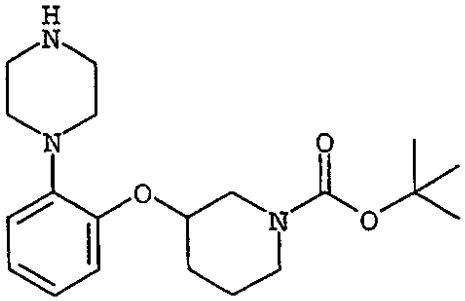
ＭＳ実測値３６２．２、Ｍ＝＋１

【０１１７】

１９Ａの製造

３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化８２】



ステップ１：３－（２－ブロモ－フェノキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

オルト－ブロモフェノール（１．７２ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）およびラセミＢｏｃ－Ｒ－３－ヒドロキシピペリジン（２ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）をトリフェニルホスフィン（３．９ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（６０ｍＬ）中に加え、混合物を０℃に冷却した。ＤＩＡＤ（２．９４ｍＬ、１４．９ｍｍｏｌ）を３０分かけて少量ずつ加え、混合物を室温まで加温し、約１６時間撹拌した。混合物をエーテル（２００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）を加えた。混合物を５Ｎ　ＮａＯＨ（１００ｍＬ）で洗浄し、エーテルで抽出して濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンを加え、トリフェニルホスフィンオキシドを結晶化し、ろ去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）にかけ、生成物（１．２ｇ、３４％）を澄明油状物で得た。ＭＳ実測値：２５６．０（Ｍ－Ｂｏｃ）

ステップ２：ステップ１の化合物（６００ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）、ピペラジン（１７４ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（７７ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１５７ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）、およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２２６ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）を混合し、脱気した後、トルエン（２０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で約１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、エーテル（５０ｍＬ）で希釈し、セライトを通してろ過し、濃縮した。残渣をＳＣＸ精製にかけ、得ら

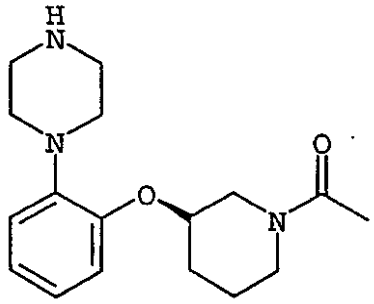
れた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ（ＮＨ$_3$　２Ｍ）／ＤＣＭ）にかけて、最終化合物（３１１ｍｇ、５１％）を黄色泡状物で得た。ＭＳ実測値３６２．３、Ｍ＋１

【０１１８】

２０Ａの製造

１－［３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－Ｒ－ピペルジン－１－イル］－エタノン

【化８３】



ステップ１：２，２，２－トリフルオロ－１－｛４－［２－（Ｒ－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－イル｝－エタノン

３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－Ｒ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．５６ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解した。ピリジン（１．３７ｇ、１７．２８ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロ酢酸（１．８１ｇ、８．６３ｍｍｏｌ）を混合物に加え、次いで室温で約１２時間撹拌した。混合物を水性溶液で処理し、次いでＤＣＭ／ＴＦＡ（１／１、２０ｍＬ）に溶解し、これを室温で約４時間撹拌した。この材料を濃縮し、クロマトグラフィーにかけて最終化合物（１．３４ｇ、８６％）を黄色泡状物で得た。ＭＳ実測値：３５８．１　Ｍ＋１

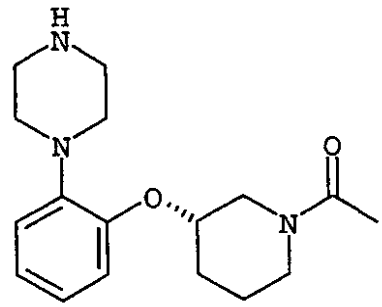
ステップ２：ステップ１の化合物を無水酢酸（１０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（３ｍＬ）を加えた。混合物を室温で約６時間撹拌し、濃縮乾固し、これをＤＣＭ（５０ｍＬ）に取った。混合物を１Ｎ　ＮａＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄し、有機分画を乾燥して濃縮した。この材料を７Ｎ　ＮＨ３／ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に加え、約４８時間エージングさせた。得られた材料をＳＣＸ精製にかけ、シリカゲルで精製して、最終化合物（６１３ｍｇ、９２％）を淡黄色油状物で得た。ＭＳ実測値３０４．２、Ｍ＋１

【０１１９】

２１Ａの製造

１－［３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－Ｓ－ピペルジン－１－イル］－エタノン

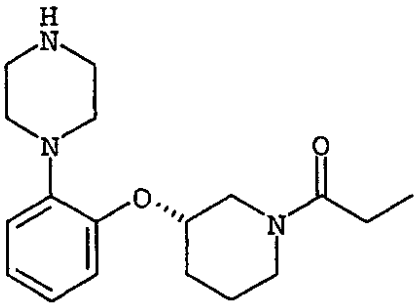
【化８４】



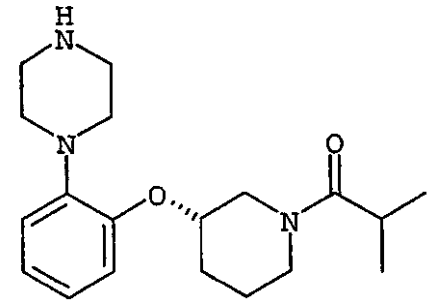
標記化合物を、３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－Ｓ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを用いた以外は２０Ａの製造と同様の様式で製造した。

【０１２０】

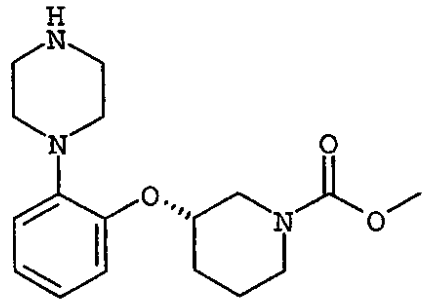
２２Ａの製造
１－［３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－ピペリジン－１－イル］－プロパン－１－オン
【化８５】



ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロ－１－｛４－［２－（Ｓ－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－イル｝－エタノン（２０Ａの製造に記載のものと実質的に同様の手順に従って製造した）（０．１９８ｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．０８５ｍｌ、０．６０８ｍｍｏｌ）に０℃で塩化プロピオニル（０．０５３ｍｌ、０．６０８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で約２時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＤＣＭを加えた。得られた溶液を１Ｎ　ＮａＯＨで洗浄し、分離し硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状材料を得た。ＭＳ　Ｍ＋１　４１４．３。
得られたアミドを７Ｎ　NH_3（１０ｍｌ）と混合し、室温で３日間エージングさせた。溶液を濃縮し、ＳＣＸカラムを通して精製し、シリカのクロマトグラフィーにかけて、最終化合物（約９４ｍｇ、５４％）を得た。ＭＳ　Ｍ＋１　３１８．２。
【０１２１】
２３Ａの製造
２－メチル－１－［３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－ピペリジン－１－イル］－プロパン－１－オン
【化８６】



標記化合物を２２Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ　３３２．２、Ｍ＋Ｈ
【０１２２】
２４Ａの製造
３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸メチルエステル
【化８７】



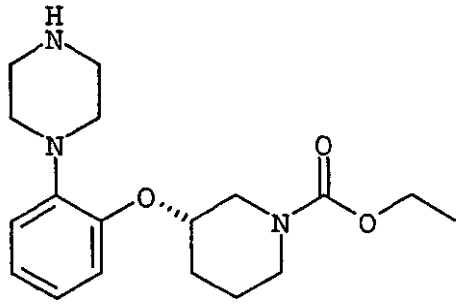
標記化合物を、クロロギ酸メチルを用いた以外は２２Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ　３２０．２、Ｍ＋Ｈ

【０１２３】

２５Ａの製造

３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸エチルエステル

【化８８】



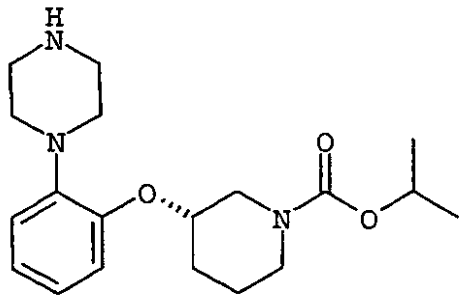
標記化合物を、クロロギ酸エチルを用いた以外は２２Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ　３３４．２、Ｍ＋Ｈ

【０１２４】

２６Ａの製造

３－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸イソプロピルエステル

【化８９】



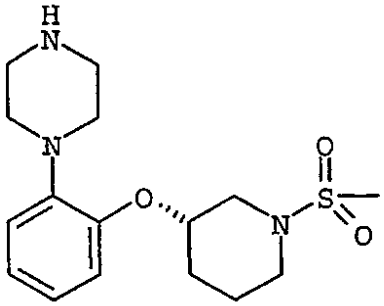
標記化合物を、クロロギ酸イソプロピルを用いた以外は２２Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ　３４８．２、Ｍ＋Ｈ

【０１２５】

２７Ａの製造

１－［２－（１－メタンスルホニル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン

【化９０】



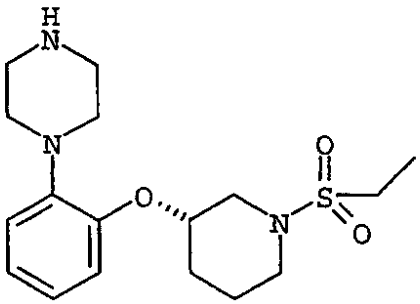
標記化合物を、塩化メタンスルホニルを用いた以外は２２Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ　３４０．２、Ｍ＋Ｈ

【０１２６】

２８Ａの製造

１－［２－（１－エタンスルホニル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン

【化９１】



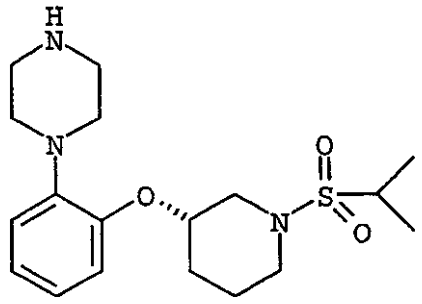
標記化合物を、塩化エタンスルホニルを用いた以外は２２Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ　３５４．２、Ｍ＋Ｈ

【０１２７】

２９Ａの製造

１－｛２－［１－（プロパン－２－スルホニル）－ピペリジン－３－イルオキシ］－フェニル｝－ピペラジン

【化９２】



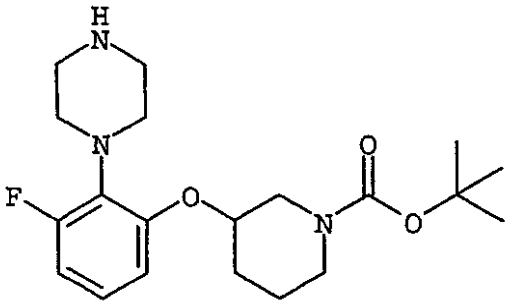
標記化合物を、塩化イソプロパンスルホニルを用いた以外は２２Ａの製造と同様の様式で製造した。ＭＳ　３６８．２、Ｍ＋Ｈ

【０１２８】

３０Ａの製造

３－（６－フルオロ－２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化９３】



ステップ１：２－ブロモ－３－フルオロ－アニソール

３－フルオロアニソール（１５ｇ、１１９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３００ｍＬ）に加え、約－７８℃に冷却し、次いで温度を約－７０℃に維持しながらｎ－ＢｕＬｉ（８９ｍＬ、ヘキサン中１．６Ｍ）を加えた。混合物を約１５分間撹拌し、臭素（１８．９ｇ、１１９ｍｍｏｌ）を１０分かけて加えた。混合物を室温まで加温し、終夜撹拌した。混合物を水で反応停止し、エーテル（５００ｍＬ）で希釈し、水／エーテル（１／１、３００ｍＬ）の間で分配した。水層をエーテル（２５０ｍＬ）で逆抽出し、合わせた有機分画を乾燥し、ろ過し、濃縮した。濃色の残渣をハウス減圧（house vacuum）下で蒸留（生成物１１５～１３０℃）し、生成物（約１３．８ｇ）を灰色油状物で回収した（５７％）。

ステップ２：２－ブロモ－３－フルオロフェノール

２－ブロモ－３－フルオロアニソール（１０ｇ、４８．７７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２００ｍＬ）に溶解し、約－７８℃に冷却した。この溶液にBBr_3（１１．５３ｍＬ、１２１．９ｍｍｏｌ）を一度に加えた。混合物を室温まで加温し、終夜撹拌した。混合物を水およびＤＣＭ（５０ｍＬ）の間で分配し、水層をＤＣＭ（２００ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機物を乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、生成物（約９．３２ｇ）を濃色油状物で得た。ＭＳ実測値１８８．９（Ｍ－１）

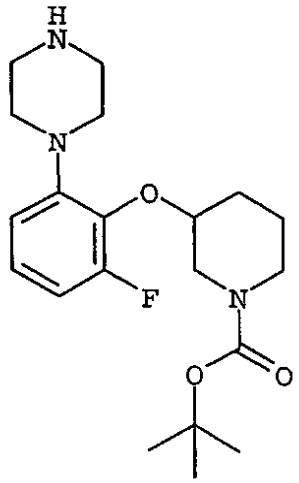
ステップ３：最終化合物を、ミツノブの後、Ｂｕｃｈｗａｌｄ条件を用いて、２－ブロモ－３－フルオロフェノールおよびラセミＮ－ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジンから製造した。ＭＳ実測値３８０．３　Ｍ＋１

【０１２９】

３１Ａの製造

２－フルオロ－５－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化９４】



ステップ１：２－クロロ－６－フルオロフェノール

２－クロロ－６－フルオロアニソール（５ｇ、３１．１３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３００ｍＬ）に溶解し、約－７８℃に冷却した。この溶液にBBr_3（７．３５ｍＬ、７７．８ｍ

ｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を室温まで加温し、約１６時間撹拌し、氷上に注いで残存するBBr_3を不活化した。材料を水およびＤＣＭ（各５００ｍＬ）の間で分配した。水層をＤＣＭ（２００ｍＬ）で逆抽出し、合わせた有機物を乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、生成物（４．６０ｇ）を濃色油状物で得た。ＭＳ実測値１４５．０　Ｍ－１

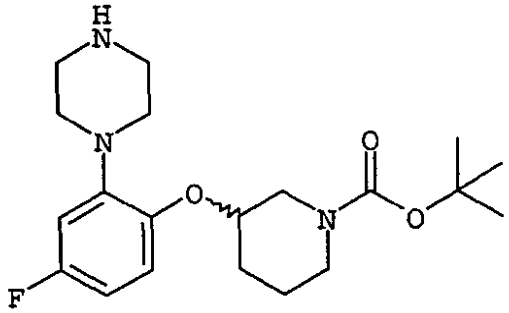
ステップ２：標記化合物を、ミツノブの後、Ｂｕｃｈｗａｌｄ条件を用いて、２－クロロ－６－フルオロフェノールおよびラセミＮ－ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジンから製造した。ＭＳ実測値３８０．３　Ｍ＋１

【０１３０】

３２Ａの製造

３－（２－ブロモ－４－フルオロ－フェノキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化９５】



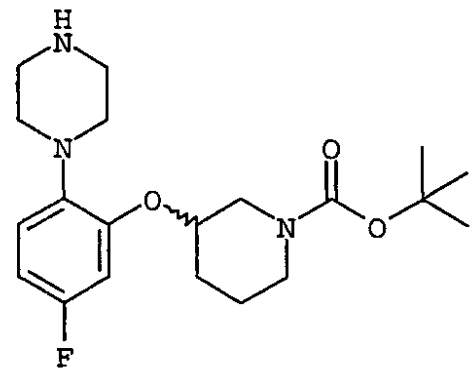
標記化合物を、ミツノブの後、Ｂｕｃｈｗａｌｄ条件を用いて、２－ブロモ－４－フルオロ－フェノールおよびラセミＮ－ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジンから製造した。ＭＳ実測値３８０．３　Ｍ＝＋１

【０１３１】

３３Ａの製造

３－（５－フルオロ－２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化９６】



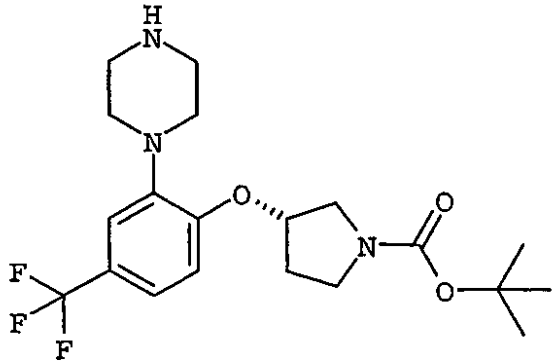
標記化合物を、ミツノブの後、Ｂｕｃｈｗａｌｄ条件を用いて、２－ブロモ－５－フルオロ－フェノールおよびラセミＮ－ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジンから製造した。

【０１３２】

３４Ａの製造

３－（２－ピペラジン－１－イル－トリフルオロメチル－フェノキシ）－Ｓ－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化９７】



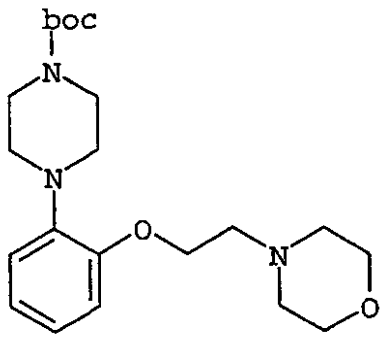
標記化合物を、ミツノブの後、Ｂｕｃｈｗａｌｄ条件を用いて、２－ブロモ－４－トリフルオロメチルフェノールおよびＮ－ｂｏｃ－Ｒ－３－ピロリジノールから製造した。ＭＳ　４１６．３（Ｍ＋１）

【０１３３】

３５Ａの製造

４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化９８】



４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．５６ｇ、２ｍｍｏｌ）、２－モルホリン－４－イル－エタノール（０．２４ｍＬ、２ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（０．６３ｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、これを撹拌しながらアゾジカルボン酸ジイソプロピル（０．４８ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を滴加した。得られた溶液を室温まで加温し、約１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、最終化合物（０．５０ｇ、６４％）を澄明油状物で得た。

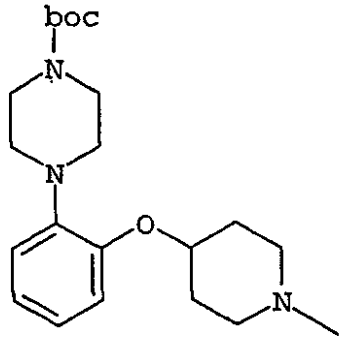
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.80-7.05 (m, 4H), 4.10-4.15 (m, 2H), 3.55-3.80 (m, 8H), 3.00-3.10 (m, 4H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 4H), 1.55 (s, 9H); TLC (SiO_2): R_f = 0.25（酢酸エチル）

【０１３４】

３６Ａの製造

４－［２－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化９９】



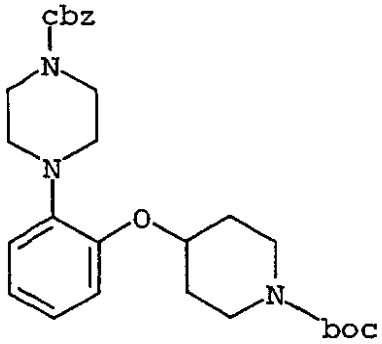
標記化合物を、ミツノブ条件を用いて、４－（２－ヒドロキシフェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよびＮ－メチルピペリジノールから製造した。

【０１３５】

３７Ａの製造

４－［２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－ピペリジン－４－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ベンジルエステル

【化１００】



４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ベンジルエステル（０．７４ｇ、２．４ｍｍｏｌ）、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．４８ｇ、２．４ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（０．９３ｇ、３．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、これを撹拌しながらアゾジカルボン酸ジイソプロピル（０．７０ｍＬ、３．５５ｍｍｏｌ）を滴加した。得られた溶液を室温まで加温し、約１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（２０％酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、最終化合物（０．５０ｇ、４３％）を澄明油状物で得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.80-7.35 (m, 9H), 5.25 (s, 2H), 4.45-4.55 (s, 1H), 2.80-3.80 (m, 12H), 1.75-2.5 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

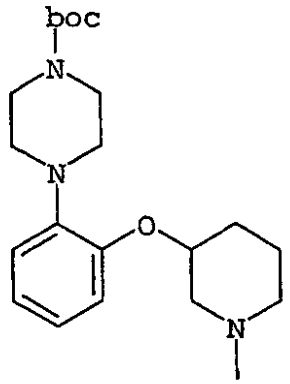
TLC (SiO_2): R_f = 0.30（２０％酢酸エチル／ヘキサン）

【０１３６】

３８Ａの製造

４－［２－（１－メチル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１０１】



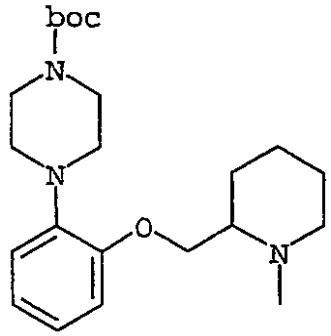
標記化合物を、４－（２－ヒドロキシフェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチルエステルを１－メチル－ピペリジン－３－オールとカップリングさせた以外は、４－［２（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルと同様の様式で製造した。

【０１３７】

３９Ａの製造

４－［２－（１－メチル－ピペリジン－２－イルメトキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１０２】



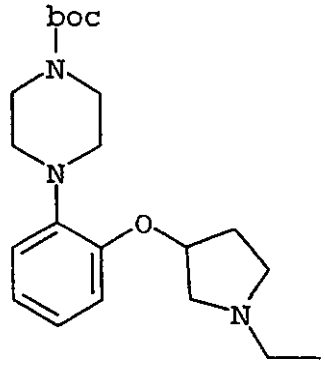
標記化合物を、ミツノブ条件を用いて、４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよび１－メチル－２－ピペリジンメタノールから製造した。

【０１３８】

４０Ａの製造

４－［２－（１－エチル－ピロリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１０３】



標記化合物を、ミツノブ条件を用いて、４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン

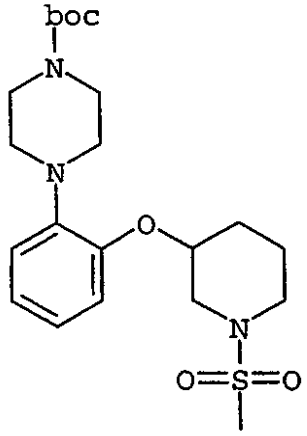
－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよび１－エチル－３－ピロリジノールから製造した。

【０１３９】

４１Ａの製造

４－［２－（１－メタンスルホニル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１０４】



ステップ１：１－メタンスルホニル－ピペリジン－３－オール

ピペリジン－３－オール（５．０ｇ、４９．４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ／塩化メチレン（１／１、１００ｍＬ）に溶解した。トリエチルアミン（１７ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）を加え、溶液を０℃に冷却した。塩化メタンスルホニル（４．０ｍＬ、５２ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温まで加温し、終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（８００ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）、水（７５ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（７５ｍＬ）および食塩水（７５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、標記化合物を澄明油状物で得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.83-3.96 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 1H), 3.23-3.37 (m, 1H), 2.96-2.19 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.78-2.02 (m, 3H), 1.48-1.75 (m, 1H).

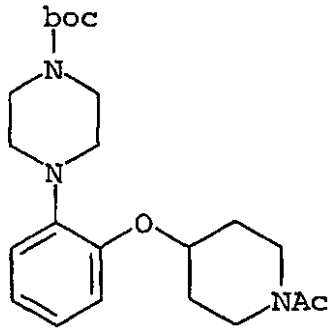
ステップ２：標記化合物を、ミツノブ条件を用いて、４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよび１－メタンスルホニル－ピペリジン－３－オールから製造した。

【０１４０】

４２Ａの製造

４－［２－（１－アセチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１０５】



ステップ１：１－（４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）－エタノン

４－ヒドロキシピペリジン（０．５３４ｇ、５．３ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（５０ｍＬ

）に溶解した。溶液を－７８℃に冷却し、トリエチルアミン（１．１０ｍＬ、７．９５ｍｍｏｌ）を加えた。塩化アセチル（０．３３ｍＬ、４．７７ｍｍｏｌ）を混合物に滴加した。混合物を室温まで加温し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（５０％酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、標記化合物（０．５４０ｇ、８０％）を油状物で得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.05-3.90 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H).

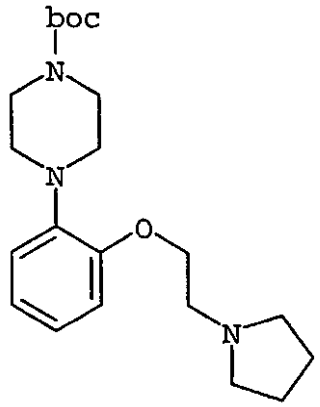
ステップ２：標記化合物を、ミツノブ条件を用いて、４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよび１－（４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）－エタノンから製造した。

【０１４１】

４３Ａの製造

４－［２－（２－ピロリジン－１－イルエトキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１０６】



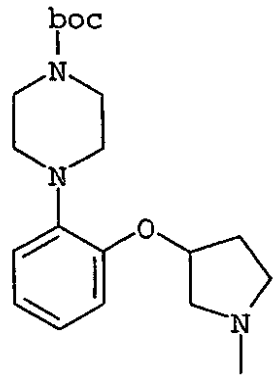
標記化合物を、ミツノブ条件を用いて、４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよび２－ヒドロキシエチルピロリジンから製造した。

【０１４２】

４４Ａの製造

４－［２－（１－メチル－ピロリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

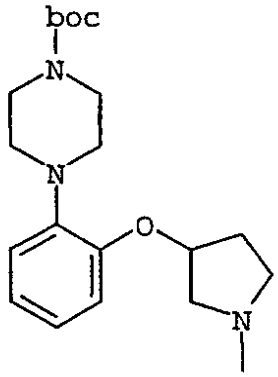
【化１０７】



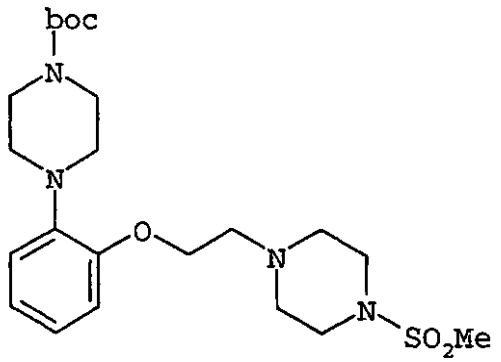
標記化合物を、ミツノブ条件を用いて、４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよび１－メチル－３－ピロリジノールから製造した。

【０１４３】

４５Ａの製造
４－［２－（１－アセチル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル
【化１０８】



ステップ１：１－（３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）－エタノン
３－ヒドロキシピペリジン（３．０ｇ、３０．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４０ｍＬ）および塩化メチレン（４０ｍＬ）に溶解した。トリエチルアミン（７．４７ｇ、７４．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を－７８℃に冷却し、塩化アセチル（２．３５ｇ、３０．０ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温まで加温し、窒素雰囲気下で約１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（２％メタノール／酢酸エチル）で精製して、標記化合物（３．５７ｇ、８３％）を油状物で得た。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.90-3.55 (m, 3H), 3.50-3.15 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.95-1.60 (m, 2H), 1.55-1.25 (m, 2H).
ステップ２：標記化合物を、ミツノブ条件を用いて、４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよび１－（３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）－エタノンから製造した。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.05-6.95 (m, 4H), 3.75-3.70 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 4H), 1.90-1.85 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.45-1.40 (m, 2H).
【０１４４】
４６Ａの製造
４－｛２－［２－（４－メタンスルホニル－ピペラジン－１－イル）－エトキシ］－フェニル｝－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル
【化１０９】



ステップ１：２－（４－メタンスルホニル－ピペラジン－１－イル）－エタノール
２－ピペラジン－１－イル－エタノール（１．３０ｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．８ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（２０ｍＬ）に溶解した。溶液を０

℃に冷却し、塩化メタンスルホニル（０．７８ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温まで加温し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１０％メタノール／酢酸エチル）で精製して、標記化合物（１．０ｇ、４８％）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.62-3.75 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.57-2.74 (m, 6H).

TLC (SiO_2): R_f = 0.16（５％メタノール／酢酸エチル）

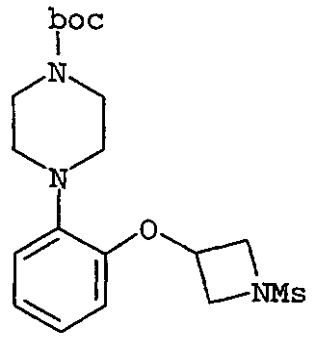
ステップ２：標記化合物を、ミツノブ条件を用いて、４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよび２－（４－メタンスルホニル－ピペラジン－１－イル）－エタノールから製造した。

【０１４５】

４７Ａの製造

４－［２－（１－メタンスルホニル－アゼチジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１１０】



ステップ１：１－ベンズヒドリル－３－（２－ブロモ－フェノキシ）－アゼチジン

ブロモフェノール（３．８ｍＬ、３２．６ｍｍｏｌ）、ベンズヒドリルアゼチジノール（７．８ｇ、３２．６ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１２．８ｇ、２８．９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２００ｍＬ）に窒素雰囲気下で溶解し、０℃に冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル（９．７ｍＬ、４８．９ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴加し、混合物を室温で約９６時間撹拌した。ジエチルエーテル（４００ｍＬ）を加え、溶液を５Ｎ　ＮａＯＨ（２×５０ｍＬ）および食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して無色油状物とした。シリカゲルクロマトグラフィー（４：１、ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、標記化合物を無色油状物で得た（７．０ｇ、５５％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 4H), 7.11-7.32 (m, 8H), 6.79 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, 1H, J = 8.2, 1.3 Hz), 4.78-4.84 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H)

ステップ２：１－［２－（１－ベンズヒドリル－アゼチジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン

１－ベンズヒドリル－３－（２－ブロモ－フェノキシ）－アゼチジン（３．６ｇ、９．１６ｍｍｏｌ）、ピペラジン（９４６ｍｇ、１１ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（４２７ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、Pd_2dba_3（４１０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．２３ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）をトルエン（１００ｍＬ）に溶解した。溶液を減圧下で脱気し、窒素をバブリングした。容器を窒素雰囲気下で密封し、９０℃で約２４時間加熱した。ジエチルエーテル（５００ｍＬ）を加え、溶液をセライト床を通してろ過した。溶液を濃縮して橙色油状物とした。シリカゲルクロマトグラフィー［メタノール中１％NH_3／酢酸エチル（１Ｌ）、メタノール中５％NH_3／酢酸エチル（１Ｌ）、およびメタノール中１０％NH_3／酢酸エチル（１Ｌ）］で精製して、標記化合物を橙色粉末で得た（２．０ｇ、６５％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40-7.43 (m, 4H), 7.25-7.37 (m, 4H), 7.15-7.21 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 4.79-4.87 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3

.71-3.77 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 2H), 3.04 (s, 8H), 1.86 (bs, 1H).

ステップ３：４－［２－（１－ベンズヒドリル－アゼチジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

４－［２－（１－ベンズヒドリル－アゼチジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６１０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（０．８８３ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を０℃でジオキサン（３ｍＬ）および水（５ｍＬ）に溶解した。炭酸水素ナトリウム（３４０ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温まで加温し、約２時間撹拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、溶液をH_2O（３×２０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム（２０ｍＬ）および食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル４：１）で精製して、標記化合物を無色油状物で得た（７７０ｍｇ、１００％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40-7.43 (m, 4H), 7.16-7.34 (m, 6H), 6.85-6.91 (m, 3H), 6.55-6.58 (m, 1H), 4.80-4.87 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 4H), 3.13-3.19 (m, 2H), 2.99-3.02 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

TLC (SiO_2): R_f = 0.90（１：１、ヘキサン／酢酸エチル）

ステップ４：４－［２－（アゼチジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

４－［２－（１－ベンズヒドリル－アゼチジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７５０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）およびギ酸アンモニウム（１．８ｇ、３０ｍｍｏｌ）を室温でメタノール（５０ｍＬ）に溶解した。溶液を窒素雰囲気下でメタノール（２０ｍＬ）中の１０％パラジウム炭素（７５０ｍｇ）にゆっくり加えた。混合物を約４８時間撹拌し、セライト床を通してろ過した。溶媒を減圧下で除去して、標記化合物を無色油状物で得た（３８０ｍｇ、６０％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.98-7.04 (m, 3H), 6.72-6.75 (m, 1H), 5.17-5.21 (m, 1H), 4.53 (dd, J = 12.4, 6.5 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 2H), 3.57-3.61 (m, 4H), 2.99-3.02 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

ステップ５：４－［２－（アゼチジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３７ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（９７μＬ、０．７ｍｍｏｌ）を０℃でＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解した。塩化メシチル（４５μＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を加え、溶液を約１６時間撹拌した。溶液を濃縮し、ヘキサン／酢酸エチル（１：１）でシリカゲルプラグを通してろ過した。最終化合物を無色油状物で単離した（１２０ｍｇ、７１％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.90-7.10 (m, 3H), 6.65-6.75 (m, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 2.97-3.02 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

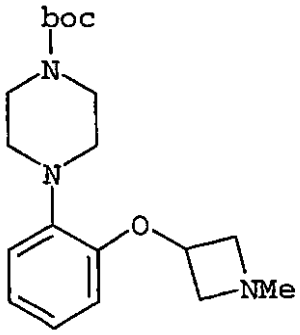
TLC (SiO_2): R_f = 0.38（１：１、ヘキサン／酢酸エチル）

【０１４６】

４８Ａの製造

４－［２－（１－メチル－アゼチジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１１１】



４－［２－（アゼチジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４８Ａの製造、ステップ４）（１４０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（２ｍＬ）に溶解した。酢酸（０．１５ｍＬ）およびホルマリン（８５μＬ、１．０５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃に冷却した。トリアセトキシボロ水素化ナトリウム（２４９ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を加え、溶液を約１６時間撹拌した。塩化メチレン（１５ｍＬ）を加え、溶液を飽和$NaHCO_3$（５ｍＬ）および食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、無色油状物を得た（３００ｍｇ、２１％）。

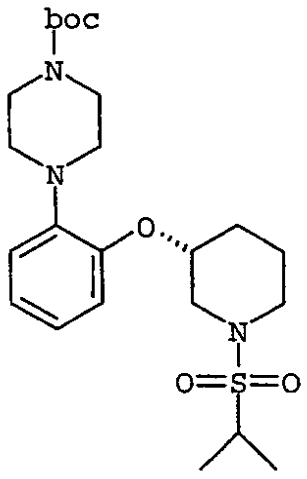
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.91-6.98 (m, 3H), 6.58-6.61 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.60 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.01 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

【０１４７】

４９Ａの製造

４－｛２－［１－（プロパン－２－スルホニル）－ピペリジン－３－イルオキシ］－フェニル｝－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１１２】



ステップ１：４－［２－（１－ベンジルオキシカルボニル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

（Ｓ）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジルエステル（２．３４ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を室温でＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解した。４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．４ｇ、８．６ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（２．７ｇ、１０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。アゾジカルボン酸ジイソプロピル（２．０５ｍＬ、１０．３２ｍｍｏｌ）を溶液に滴加した。反応混合物を終夜撹拌し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（１００％酢酸エチル）で精製して、標記化合物を得た（２．５ｇ、５５％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.20 (m, 5H), 6.65-6.50 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.75-3.70

(m, 3H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

ステップ２：４－｛２－[１－（プロパン－２－スルホニル）－ピペリジン－３－イルオキシ]－フェニル｝－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

４－［２－（１－ベンジルオキシカルボニル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．５ｇ、４．７ｍｍｏｌ）をメタノール（２０ｍＬ）に溶解した。パラジウム炭素（５０％水、２．１ｇ）を加えた。風船を用いて水素雰囲気を確立し、混合物を室温で約４時間撹拌した。酢酸エチルでセライト床を通してろ過することにより、触媒を除去した。シリカゲルプラグを１００％酢酸エチル（２００ｍＬ）から１０％トリエチルアミン／酢酸エチルまでの勾配で溶出することにより、化合物を単離した。単離した生成物（０．３８２ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を０℃で塩化メチレン（１０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（０．４ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を加えた。塩化イソプロピルスルホニル（０．１３ｍＬ、１．１５ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を３０分間で室温まで加温し、これを次いで減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（７５％酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、最終化合物を得た（０．３９ｇ、８０％）。

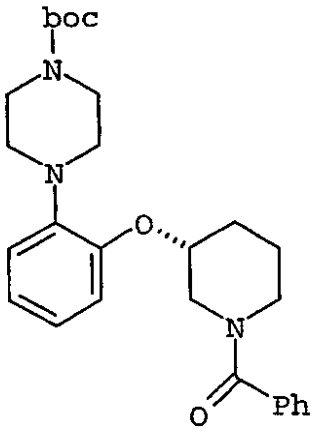
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25-6.85 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.15-1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.45-1.40 (m, 6H), 1.30-1.25 (m, 5H)

【０１４８】

５０Ａの製造

４－［２－（１－ベンゾイル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１１３】



４－［２－（ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４９Ａの製造）（３１１ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下でCH_2Cl_2（１５ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。塩化ベンゾイル（０．３ｍＬ、２．５８ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（０．４８ｍＬ、３．４４ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温まで加温し、約１６時間撹拌した。塩化メチレン（２０ｍＬ）を加え、溶液を飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）および食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、最終化合物を白色固体で得た（３３０ｍｇ、８３％）。

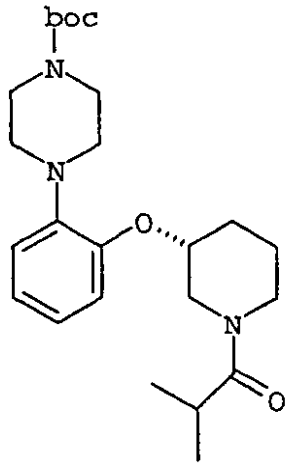
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25-7.45 (m, 5H), 6.90-7.10 (m, 3H), 6.82-6,90 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 1H), 3.42-3.85 (m, 8H), 2.86-3.20 (m, 4H), 1.85-2.10 (m, 3H), 1.51-1.69 (m, 1H), 1.48 (s, 9H) TLC (SiO_2): R_f = 0.2（１：１、酢酸エチル／ヘキサン）

【０１４９】

５１Ａの製造

４－［２－（１－イソブチリル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１１４】



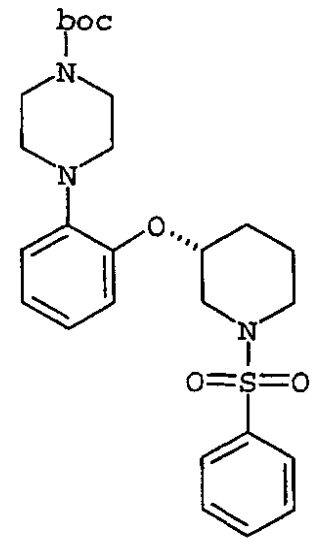
４－［２－（ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４９Ａの製造、ステップ２）（３４０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下でCH_2Cl_2（１５ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。塩化イソブチリル（０．２９ｍＬ、２．８２ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（０．５２ｍＬ、３．７６ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温まで加温し、約１６時間撹拌した。塩化メチレン（２０ｍＬ）を加え、溶液を飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）および食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで、酢酸エチル／ヘキサン（１：１）溶出により精製して、最終化合物を白色固体で得た（３２２ｍｇ、８０％）。TLC (SiO_2): R_f = 0.42（１：１、酢酸エチル／ヘキサン）

【０１５０】

５２Ａの製造

４－［２－（１－ベンゼンスルホニル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１１５】



ステップ１：４－［２－（１－ベンジルオキシカルボニル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジルエステル（２．３４ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を室温でＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解した。４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－

ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．４ｇ、８．６ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（２．７ｇ、１０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。アゾジカルボン酸ジイソプロピル（２．０５ｍＬ、１０．３２ｍｍｏｌ）を溶液に滴加した。混合物を終夜撹拌し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（１００％酢酸エチル）で精製して、標記化合物を得た（２．５ｇ、５５％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.20 (m, 5H), 6.65-6.50 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 3H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

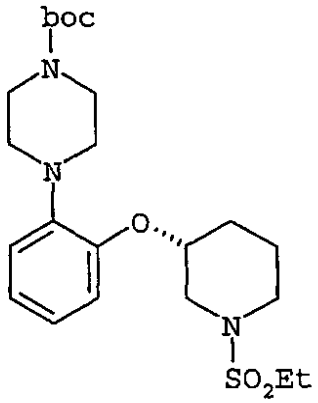
ステップ２：ステップ１の化合物（２．５ｇ、４．７ｍｍｏｌ）をメタノール（２０ｍＬ）に溶解した。パラジウム炭素（５０％水、２．１ｇ）を加えた。風船を用いて水素雰囲気を確立し、混合物を室温で約４時間撹拌した。酢酸エチルでセライト床を通してろ過することにより、触媒を除去した。スクラブプラグ（scrub-plug）を１００％酢酸エチル（２００ｍＬ）から１０％トリエチルアミン／酢酸エチルまでの勾配で溶出することにより、化合物を単離した。単離した生成物（０．３６ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を０℃で塩化メチレン（１０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（０．３８ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）を加えた。塩化ベンゼンスルホニル（０．１５ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を反応混合物に滴加した。溶液を室温まで加温し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（７５％酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、最終化合物を得た（０．４００ｇ、８２％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.95-7.85 (m, 2H), 7.55-7.30 (m, 3H), 6.65-6.50 (m, 4H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.25-3.20 (m, 4H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

【０１５１】

５３Ａの製造

【化１１６】



ステップ１：４－［２－（１－ベンジル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルをミツノブ条件を用いて、４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよび（Ｓ）－１－ベンジル－ピペリジン－３－オールから製造した。

ステップ２：４－［２－（ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

ステップ１からの化合物（２．０７ｇ、４．５９ｍｍｏｌ）のエタノール（５０ｍＬ）溶液をパラジウム炭素（５０重量％水、１．０ｇ）で処理し、混合物をＰａｒｒ水添器具上で約４８時間振盪した。溶液をセライトを通してろ過し、溶媒を減圧下で除去して、標記化合物を澄明油状物で得た（１．１０ｇ、６６％）。

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.93-7.10 (m, 4H), 4.35-4.47 (m, 1H), 4.52-4.68 (m, 5H), 3.03-3.18 (m, 2H), 2.64-3.02 (m, 6H), 1.77-2.15 (m, 3H), 1.53-1.66 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)

ステップ３：トリエチルアミン（０．２６ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）をステップ２からの化

合物（０．３７ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１０ｍＬ）／ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に窒素雰囲気下、－７８℃で加えた。塩化メタンスルホニルを滴加し、反応混合物を室温まで加温し、約２時間撹拌した。混合物をジエチルエーテル（２００ｍＬ）で希釈し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで、酢酸エチル／ヘキサン（１：１）溶出により精製して、最終化合物を澄明油状物で得た（０．２６ｇ、５６％）。

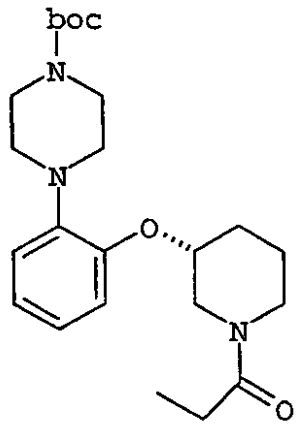
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.82-7.05 (m, 4H), 4.34-4.50 (m, 1H), 3.73-3.89 (m, 1H), 3.45-3.67 (m, 5H), 2.87-3.24 (m, 8H), 2.03-2.21 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.52 (s, 9H)

【０１５２】

５４Ａの製造

４－［２－（１－プロピオニル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１１７】



塩化プロピオニル（０．１１ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を、４－［２－（ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５３Ａの製造）（０．３７ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２０ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（２０ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下、０℃で滴加した。混合物を室温まで加温し、終夜撹拌した。溶液を酢酸エチル（４００ｍＬ）で希釈し、水（４５ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４５ｍＬ）および食塩水（４５ｍＬ）で洗浄し、次いでこれを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで、酢酸エチル／ヘキサン（１：１）溶出により精製して、最終化合物を澄明油状物で得た（０．２６ｇ、６１％）。

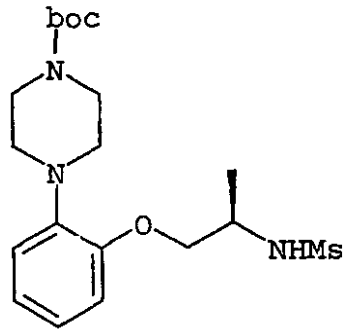
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.81-7.02 (m, 4H), 4.20-4.52 (m, 2H), 3.45-3.65 (m, 6H), 3.25-3.42 (m, 1H), 2.86-3.12 (m, 4H), 2.30-2.47 (m, 1H), 2.08-2.25 (m, 1H), 1.77-2.03 (m, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.01-1.23 (m, 3H)

【０１５３】

５５Ａの製造

４－［２－（２－メタンスルホニルアミノ－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１１８】



ステップ１：４－［２－（２－アミノ－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

４－［２－（２－ベンジルオキシカルボニルアミノ－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．７ｇ、１２．１５ｍｍｏｌ）および１０％湿性パラジウム炭素（５．０ｇ）を室温でメタノール（２００ｍＬ）に溶解した。溶液を水素雰囲気下、約４時間撹拌した。混合物をセライト床を通してろ過した。溶媒を減圧下で除去して、標記化合物を無色油状物で得た（４．２ｇ、１００％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.89-7.05 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 3.86 (t, J =7.8 Hz, 1H), 3.56-3.86 (m, 6H), 3.36-3.45 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

ステップ２：ステップ１の化合物（７５０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．５２ｍＬ、３．７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）に０℃で溶解した。塩化メシチル（０．２４ｍＬ、３．１４ｍｍｏｌ）を加え、溶液を約１６時間撹拌した。酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×１０ｍＬ）および食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を濃縮して、最終化合物を無色油状物で得た（９３０ｍｇ、１００％）。

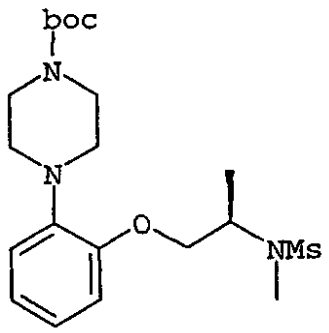
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.91-7.01 (m, 4H), 6.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.01-4.19 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.09-3.16 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H). TLC (SiO_2): R_f = 0.80（３：１、酢酸エチル／ヘキサン）

【０１５４】

５６Ａの製造

４－｛２－［２－（メタンスルホニル－メチル－アミノ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１１９】



４－［２－（２－メタンスルホニルアミノ－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４７０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。水素化ナトリウム（油中６０％分散液２９ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、続いてヨウ化メチル（７８μＬ、１．２５ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温まで加温し、約３６時間撹拌した。酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、溶液

を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５ｍＬ）、Ｈ$_2$Ｏ（５ｍＬ）および食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去して、最終化合物を澄明油状物で得た（４８６ｍｇ、１００％）。

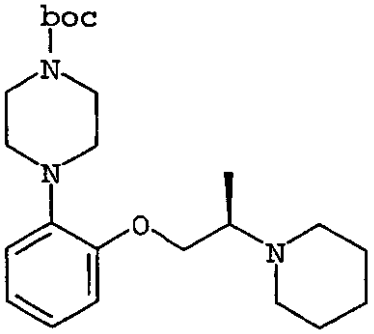
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.85-7.03 (m, 4H), 4.06-4.15 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.50-3.62 (m, 4H), 2.85-3.05 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.85-3.05 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

【０１５５】

５７Ａの製造

４－［２－（２－ピペリジン－１－イル－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１２０】



ステップ１：４－［２－（２－ベンジルオキシカルボニルアミノ－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

（３－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）－カルバミン酸ベンジルエステル（５．０ｇ、２４．０ｍｍｏｌ）を０℃でＴＨＦ（１７５ｍＬ）に溶解した。４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６．７ｇ、２４．０ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（７．６ｇ、２９．０ｍｍｏｌ）を加えた。アゾジカルボン酸ジイソプロピル（５．７５ｍＬ、２９．０ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を終夜撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（２５％酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、標記化合物を得た（５．３３ｇ、４７％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.20 (m, 5H), 7.00-6.80 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 3H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.05 (s, 1H)

ステップ２：ステップ１の化合物（５．３３ｇ、１１．３６ｍｍｏｌ）をメタノール（２００ｍＬ）に溶解し、パラジウム炭素（５０％水、５．０ｇ）を加えた。風船を用いて水素雰囲気を確立し、反応混合物を室温で約４時間撹拌した。酢酸エチル（２００ｍＬ）でセライト床を通してろ過することにより、触媒を除去した。化合物を単離し、残渣（１．０ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（５５ｍＬ）に溶解した。炭酸カリウム（１．１８ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を加熱還流し、次いでアセトニトリル（１０ｍＬ）中のジヨードペンタン（０．７６ｇ、２．３４ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を終夜撹拌し、室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（１％水酸化アンモニウム／酢酸エチル）で精製して、最終化合物を得た（０．９５ｇ、８３％）。

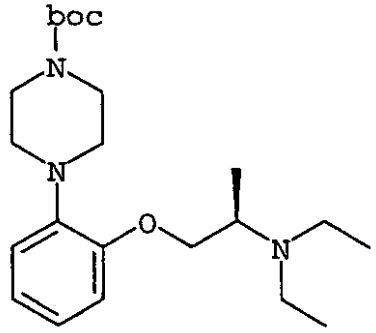
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.95-6.80 (m, 4H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.75-2.50 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.45-1.30 (m, 6H).

【０１５６】

５８Ａの製造

４－［２－（２－ジエチルアミノ－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１２１】



４－［２－（２－アミノ－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３５ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）をメタノール（２５ｍＬ）に溶解し、反応混合物を０℃に冷却した。アセトアルデヒド（０．３６３ｇ、８．２５ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシボロ水素化ナトリウム（０．７９５ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）を加えた。還流冷却器を取りつけ、フラスコを室温で約２４時間撹拌した。溶液をジエチルエーテル（３×５０ｍＬ）で抽出し、次いで減圧下で濃縮して、最終化合物を得た（０．３６０ｇ、９０％）。

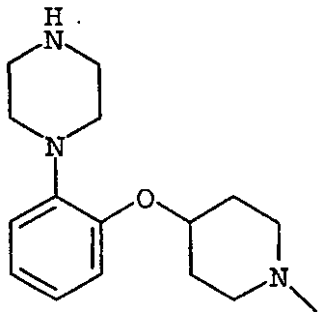
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.95-6.80 (m, 4H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.75-2.50 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.20-1.15 (m, 4H), 1.10-1.00 (m, 5H)

【０１５７】

５９Ａの製造

４－［２－（Ｎ－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン

【化１２２】



ステップ１：Ｎ－Ｃｂｚ－４－［２－（Ｎ－ｂｏｃ－ピペリジン－４－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン

４－［２－（Ｎ－ｂｏｃ－ピペリジン－４－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン（１．５ｇ、４．１ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、Et_3N（０．８ｍＬ、５．７４ｍｍｏｌ、１．４ｅｑ．）、ジカルボベンゾイルオキシ無水物（１．４ｇ、４．９ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ．）およびＤＭＡＰ（２５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．５ｅｑ．）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。溶液をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）および食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、標記化合物（２．０３ｇ、４．１ｍｍｏｌ、１００％）を得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：４９６．４（Ｍ＋１）

ステップ２：Ｎ－Ｃｂｚ－４－［２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン

ステップ２（２．０３ｇ、４．１ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１０ｍＬ）およびＤＭＳ（２ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を加えた。約２時間撹拌後、溶液をヘプタンで希釈し、濃縮した（２×）。残渣をCH_2Cl_2に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水性溶液をCH_2Cl_2で抽出した（３×）。合わせた有機抽出物を乾燥（Ｎ

a_2SO_4）し、ろ過して濃縮した。生成物をＳＣＸ（１０ｇ）イオン交換クロマトグラフィーで精製した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2　１２５ｇ、４０ｍＬ／分、２０分間で０％～１０％のＭｅＯＨ中２．０Ｍ　NH_3／CH_2Cl_2の直線勾配および１０％のＭｅＯＨ中２．０Ｍ　NH_3／CH_2Cl_2を４６分間）でさらに精製して、標記化合物（１．０５ｇ、２．６５ｍｍｏｌ、６５％）を得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：３９６．３（Ｍ＋１）

ステップ３：ステップ２から得た化合物（１．０ｇ、２．５ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）のＥｔＯＨ（８ｍＬ）溶液に、ホルムアルデヒド（H_2O中３７重量％、１．０ｍＬ、１２．５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）およびギ酸（０．５ｍＬ、１２．５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）を加えた。混合物を７０℃に加熱し、その温度で終夜撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。ＳＣＸ（１０ｇ）イオン交換クロマトグラフィーで精製して、Ｃｂｚ保護した標記化合物（１．０ｇ、２．４４ｍｍｏｌ、９８％）を得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：４１０．１（Ｍ＋１）

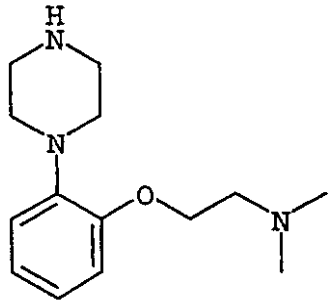
ステップ４：上で製造したＣｂｚ保護した標記化合物（４８０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）のＩＰＡ（１５ｍＬ）溶液に、１０％パラジウム炭素（９６ｍｇ、２０重量％）を加えた。反応混合物をH_2（１気圧）下、室温で終夜撹拌した。反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、濃縮して、最終化合物（３１５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、９８％）を得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：２７６．１（Ｍ＋１）

【０１５８】

６０Ａの製造

ジメチル－［２－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－エチル］－アミン

【化１２３】



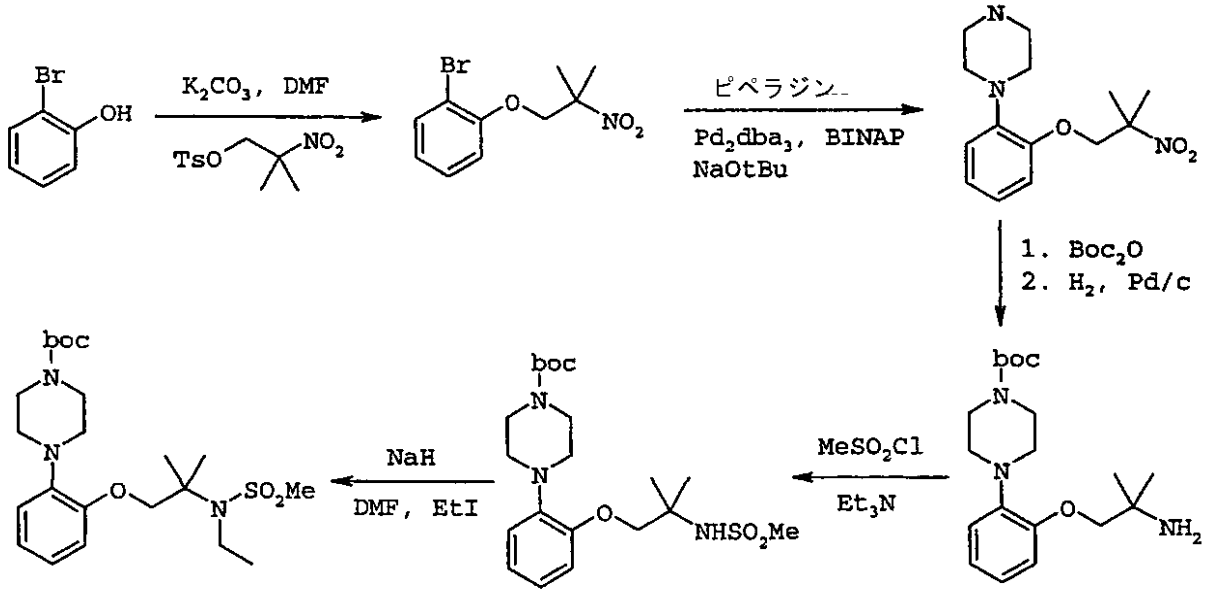
１－Ｂｏｃ－４－（２－ヒドロキシフェニル）－ピペラジン（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、塩化２－ジメチルアミノエチル塩酸塩（２３３ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４５０ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）、およびＫＩ（３５７ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、１８－クラウン－６（１．４２ｇ、５．３７ｍｍｏｌ）を加えた。終夜撹拌後、水を加え、溶液をCH_2Cl_2（３×）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮して油状物とした。この油状物をＭｅＯＨで平衡化したＳＣＸイオン交換カラム１０ｇに導入した。カラムをＭｅＯＨ（２０ｍＬ）、０．２Ｍ　NH_3／ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）、および２Ｍ　NH_3／ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で溶出した。所望の生成物を含む分画を合わせ、濃縮して油状物とした。この油状物のＭｅＯＨ（２ｍＬ）溶液に、Et_2O中１Ｍ　ＨＣｌ（６ｍＬ）を加えた。終夜撹拌後、溶液を濃縮して油状物とし、最終化合物を得た。ＭＳ：２５０．２（Ｍ＋１）

【０１５９】

６１Ａの製造

Ｎ－ｂｏｃ－４－｛２－［２－（エチル－メタンスルホニル－アミノ）－２－メチル－プロポキシ］－フェニル｝－ピペラジン

【化１２４】



ステップ１：Ｎ－ｂｏｃ－１－［２－（２－メチル－２－ニトロ－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン（１．２２ｇ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、$Ｋ_2ＣＯ_3$（３．５ｇ、２５ｍｍｏｌ）を加えた。約１時間撹拌後、２－メチル－２－ニトロプロピル－ｐ－トルエンスルホネート（３ｇ、１１ｍｍｏｌ）を加えた。１００℃で終夜撹拌後、溶液を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。混合物を水（２×）および食塩水で洗浄し、次いで乾燥（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）し、ろ過して濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$　４×２０ｃｍ、３５ｍＬ／分、４５分間で１０から２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により、１－ブロモ－２－（２－メチル－２－ニトロ－プロポキシ）－ベンゼン（約２．４３ｇ、８．８６ｍｍｏｌ、８９％）を白色固体で得た。ＧＣＭＳ（ＥＩ）：２７３［Ｍ］

ステップ２：１－ブロモ－２－（２－メチル－２－ニトロ－プロポキシ）－ベンゼン（２．３０ｇ、８．４ｍｍｏｌ）、ピペラジン（１．８ｇ、２０ｍｍｏｌ）、$Ｐｄ_2ｄｂａ_2$（３８４ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（７８４ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、およびＮａＯｔＢｕ（１．１３ｇ、１２ｍｍｏｌ）のトルエン（３４ｍＬ）溶液を９０℃で５時間加熱した。溶液を濃縮し、$ＣＨ_2Ｃｌ_2$に溶解し、セライトを通してろ過した。シリカゲルクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$　４×２０ｃｍ、３５ｍＬ／分、０、１、２、３、４、５、７、９、１１％のＭｅＯＨ中２Ｍ　$ＮＨ_3$／$ＣＨ_2Ｃｌ_2$を各１２分間の段階勾配）で精製して、１－［２－（２－メチル－２－ニトロ－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン（１．７２ｇ、６．１５ｍｍｏｌ、７３％）を黄色油状物で得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：２８０．１［Ｍ＋１］

ステップ３：ステップ２からの化合物（１．６８ｇ、６．０１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、$Ｅｔ_3Ｎ$（１．８４ｍＬ、１３．２ｍｍｏｌ）の$ＣＨ_2Ｃｌ_2$（６０ｍＬ）溶液に、$Ｂｏｃ_2Ｏ$（１．４４ｇ、６．６０ｍｍｏｌ）を加えた。終夜撹拌後、溶液を１Ｍ　ＨＣｌ、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、次いで乾燥（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）し、ろ過し、濃縮して、Ｎ－ｂｏｃ－１－［２－（２－メチル－２－ニトロ－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン（２．０ｇ、５．２８ｍｍｏｌ、８８％）を黄色油状物で得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：３８０．２［Ｍ＋１］

ステップ４：Ｎ－ｂｏｃ－１－［２－（２－メチル－２－ニトロ－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン（１．２２ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）およびギ酸アンモニウム（２．０ｇ、３２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、１０％　Ｐｄ／ｃ（５００ｍｇ）を加えた。$Ｈ_2$（６０ｐｓｉ）雰囲気下で約３日間撹拌後、溶液をセライトを通してろ過し、濃縮した。残渣を水およびＥｔＯＡｃの間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機溶液を食塩水で剪除し、次いで乾燥（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）し、ろ過し、濃縮して、Ｎ－ｂｏｃ－４－［２－（２－アミノ－２－メチル－プ

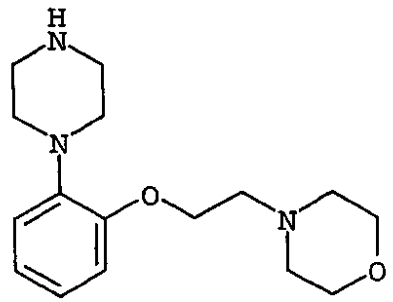
ロポキシ）－フェニル］－ピペラジン（１．１７ｇ、３．３５ｍｍｏｌ、１００％）を灰白色固体で得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：３５０．２［Ｍ＋１］
ステップ５：ステップ４からの化合物（１７５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびEt_3N（２１０ｕＬ、１．５ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（５ｍＬ）溶液に、０℃でＭｓＣｌ（４１ｕＬ、０．５３ｍｍｏｌ）を、ＴＬＣで出発原料が存在しなくなるまで１０ｕＬずつ加えた。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応停止し、ＥｔＯＡｃで希釈し、１ＭＨＣｌ、水、および食塩水で洗浄し、これを次いで乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、Ｎ－ｂｏｃ－４－［２－（２－メタンスルホニルアミノ－２－メチル－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン（１５５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、７３％）を黄色固体で得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：４２８．１［Ｍ＋１］
ステップ６：Ｎ－ｂｏｃ－４－［２－（２－メタンスルホニルアミノ－２－メチル－プロポキシ）－フェニル］－ピペラジン（１９７ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（油中６０％分散液５５ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を加えた。約３０分間撹拌後、ＥｔＩ（５５０ｕＬ、６．８８ｍｍｏｌ）を加えた。４５℃で約１時間撹拌後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応停止した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水および食塩水で洗浄し、次いで乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮した。この材料を前の反応の粗製材料（０．３６ｍｍｏｌ）と合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー（SiO_2　３５ｇ、３５ｍＬ／分、３０分間で１０から３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製して、最終化合物（約３２３ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、合算収率８６％）を得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：４５６．２［Ｍ＋１］

【０１６０】

６２Ａの製造

４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－フェニル］－ピペラジン

【化１２５】



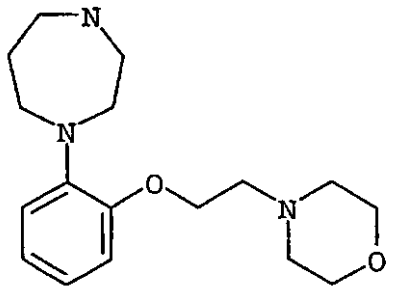
２－ブロモフェノール（５０ｇ、０．２８９ｍｏｌ）、K_2CO_3（１７５ｇ、１．２７ｍｏｌ）およびＤＭＦ（１５００ｍＬ）の溶液に、クロロエチルモルホリン－ＨＣｌ（５９ｇ、０．３１７）を加えた。１００℃で約４時間撹拌後、２－ブロモフェノール（４ｇ、０．０２３ｍｏｌ）を加えた。１００℃で約３時間撹拌後、溶液を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（４Ｌ）で希釈した。溶液を水、５Ｍ　ＮａＯＨ、水および食塩水で洗浄し、次いで乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、濃縮して、無色油状物（約７８ｇ、０．２７３ｍｏｌ、９４％）を得た。この生成物をＢｕｃｈｗａｌｄ条件下でピペラジンとカップリングさせて、最終化合物を得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：２９２．２９［Ｍ＋１］

【０１６１】

６３Ａの製造

１－［２－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－フェニル］－［１，４］ジアゼパン

【化１２６】



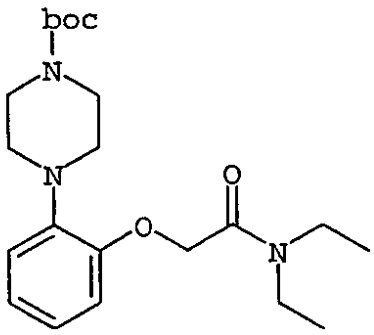
標記化合物を、４－［２－（２－ブロモ－フェノキシ）－エチル］モルホリンをホモピペラジンとカップリングさせた以外は６３Ａの製造と同様の様式で製造した。

【０１６２】

６４Ａの製造

４－（２－ジエチルカルバモイルメトキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１２７】



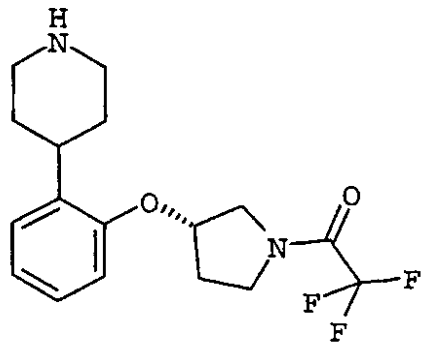
４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、水素化ナトリウム（１．９８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約１０分間撹拌し、２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジエチル－アセトアミド（２６９ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で約２時間加熱した。混合物を濃縮して脱保護し、これをクロマトグラフィーにかけて、最終化合物（約３９５ｍｇ、７５％）を澄明油状物で得た。ＭＳ実測値２９２．２

【０１６３】

６５Ａの製造

２，２，２－トリフルオロ－１－［３－（２－ピペリジン－４－イル－フェノキシ）－Ｓ－ピロリジン－１－イル］－エタノン

【化１２８】



ステップ１：４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキソボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエス

テル
４－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル［Synthesis 1991 (11), 993-995、８．２ｇ、２４．７ｍｍｏｌ］、ビス（ピナコラート）ジボラン（６．９３ｇ、２７．３ｍｍｏｌ）、ジクロロ（１，１－ビスジフェニルホスフィノ（フェロセン）Ｐｄ（ＩＩ）ジクロロメタン付加体（０．５４ｇ、０．７３８ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（０．４１０ｇ、０．７３８ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（６．６ｇ、６６．８ｍｍｏｌ）をジオキサン（１５０ｍｌ）中で混合し、脱気した。混合物を８０℃で約４時間加熱し、次いで室温で終夜撹拌した。混合物をCH_2Cl_2で希釈し、セライトを通してろ過し、濃縮して油状物とした。油状物をシリカのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル／ヘキサン（１：３）で溶出して、標記化合物（６．５ｇ）を得た。ＭＳ：３１０（Ｍ＋１）

ステップ２：４－｛２－［１－（２，２，２－トリフルオロ－アセチル）－Ｓ－ピロリジン－３－イルオキシ］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル
１－［３－（２－ブロモ－フェノキシ）－Ｓ－ピロリジン－１－イル］－２，２，２－トリフルオロ－エタノン（１．１９ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）、ステップ１の化合物（１．３１ｇ、４．２２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．４６ｇ、１０．５６ｍｍｏｌ）、およびジクロロ（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加体（１５４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を合わせてＤＭＦ（１２ｍＬ）に加え、脱気し、９０℃で約１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈した。混合物をセライトを通してろ過し、ＤＣＭを減圧下で除去した。混合物をＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／１、５００ｍＬ）および水（３００ｍＬ）の間で分配し、水相をＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／１、２００ｍＬ）で洗浄した。有機相を水（２００ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにかけて、生成物（４８６ｍｇ、３１％）を黄色油状物で得た。

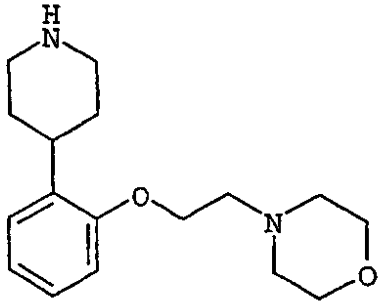
ステップ３：Ｎ－Ｂｏｃ－２，２，２－トリフルオロ－１－［３－（２－ピペリジン－４－イル－フェノキシ）－Ｓ－ピロリジン－１－イル］－エタノン
ステップ２の化合物（４８６ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を溶媒系（ＥｔＯＡｃ／ＩＰＡ　５０ｍＬ）中Ｐｔ／Ｃ　１０％（５００ｍｇ）のスラリーに加えた。混合物を水素（５０ｐｓｉ）で２日間加圧した。混合物をセライトを通してろ過し、濃縮して澄明油状物（４６７ｍｇ、９６％）を得た。
ＭＳ実測値３４３．２

ステップ４：ステップ３の化合物（４６７ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を溶媒系（ＴＦＡ／ＤＣＭ　１／１　１０ｍＬ）に加え、室温で約３時間撹拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止し、抽出し、有機相を濃縮して最終化合物（２８６ｍｇ、８４％）を得た。
ＭＳ実測値３４３．２（Ｍ＋１）

【０１６４】

６６Ａの製造
４－［２－（２－ピペリジン－４－イルフェノキシ）－エチル］－モルホリン

【化１２９】



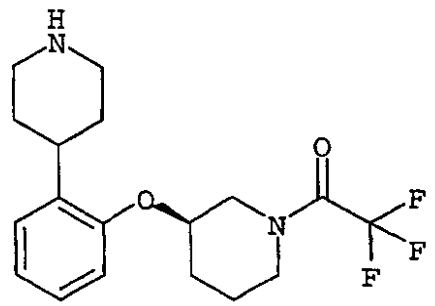
標記化合物を、４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキソボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを１－［３－（２－ブロモ－フェノキシ）－モルホリン－１－イル］－エタノンとカップリングさせた以外は、６５Ａの製造に記載のものと実質的に同様の手順に従って製造した。ＭＳ実測値２９１．２

【０１６５】

６７Ａの製造

２，２，２－トリフルオロ－１－［３－（２－Ｒ－ピペリジン－４－イル－フェノキシ）－ピペリジン－１－イル］－エタノン

【化１３０】



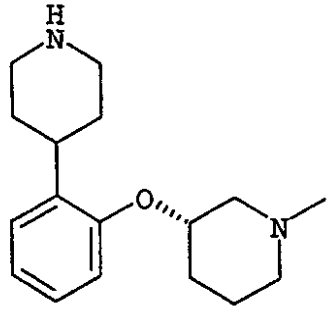
標記化合物を、４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキソボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを１－［３－（２－ヨード－フェノキシ）－１－Ｒ－メチル－ピペリジン－１－イル］－２，２，２－トリフルオロ－エタノンとカップリングさせた以外は、６５Ａの製造に記載のものと実質的に同様の手順に従って製造した。ＭＳ実測値３５７．１

【０１６６】

６８Ａの製造

１－［２－（１－メチル－Ｓ－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル－ピペリジン

【化１３１】



標記化合物を、４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキソボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエ

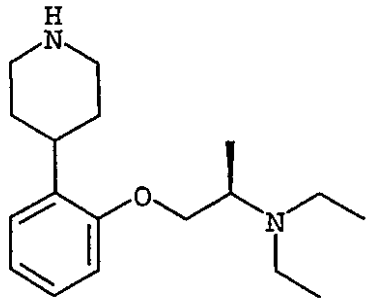
ステルを３－（２－ブロモ－フェノキシ－１－Ｓ－メチル－ピペリジンとカップリングさせた以外は、６５Ａの製造に記載のものと実質的に同様の手順に従って製造した。ＭＳ実測値３７５．２

【０１６７】

６９Ａの製造

ジエチル－［１－メチル－２－（２－ピペリジン－４－イル－フェノキシ）－エチル］－アミン

【化１３２】



標記化合物を、４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキソボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを［２－（２－ブロモ－フェノキシ）－１－メチル－エチル］－ジエチル－アミンとカップリングさせた以外は６５Ａの製造に記載のものと実質的に同様の手順に従って製造した。ＭＳ実測値２９１（Ｍ＋１）

【０１６８】

Ｃドメインの製造：

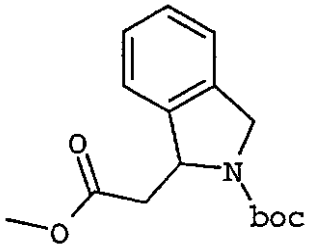
ＢおよびＣドメインに対応する保護アミノ酸誘導体は、多くの場合、市販されている。他の保護アミノ酸誘導体は、公知の文献法（Williams, R. M. Synthesis of Optically Active α-Amino Acids, Pergamon Press: Oxford, 1989参照）に従って製造することができる。以下にＣドメインの製造を提供する。

【０１６９】

１Ｃの製造

１－メトキシカルボニルメチル－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１３３】



ステップＡ：（２－ブロモ－ベンジル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

５０％ＴＨＦ／水（３００ｍＬ）中の２－ブロモベンジルアミン塩酸塩（１２５．０ｇ、５６１．８ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１７０．７ｇ、１２３６．０ｍｍｏｌ）の混合物に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１３４．９ｇ、６１８．０ｍｍｏｌ）を２０分間に４回に分けて加えた。混合物を室温で約１６時間撹拌し、次いで酢酸エチル（３００ｍＬ）および水（３００ｍＬ）で希釈した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル（各２００ｍＬ）で３回抽出した。合わせた酢酸エチル層を１０％重硫酸ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）で１回洗浄した。有機相を乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過し、濃縮乾固して、ステップＡの化合物（約１６１ｇ）を得た。

ステップＢ：３－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－メチル）－フェニル］－アクリル酸メチルエステル

ＤＭＦ（８００ｍＬ）中のステップＡの化合物（１６１．０ｇ、５６１．８ｍｍｏｌ）に、アクリル酸メチル（５８．０ｇ、６７４．２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１７０．５ｇ、１６８５．４ｍｍｏｌ）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（７．９ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で約３２時間撹拌した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）で希釈し、１０％重硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水相をＥｔＯＡｃで３回抽出し、合わせた有機物を乾燥（$MgSO_4$）し、濃縮乾固した。残渣を少量のＤＣＭに溶解し、２Ｌ焼結ガラス漏斗内のシリカゲル（１８ｃｍ）を通し、２５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出してろ過した。溶出液（ｅｌｕｅｎｔ）を濃縮乾固し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンから再結晶して、ステップＢの化合物（１１６．９ｇ、７１％）を得た。

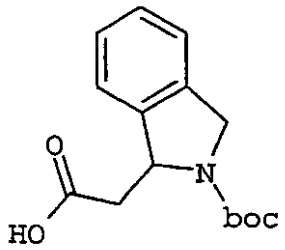
ステップＣ：ステップＢからの材料（１１６．９ｇ、４０１．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８００ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ(２００ｍＬ）を１５分かけて滴加した。冷却浴をはずした後、混合物を約２．５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をＤＣＭ（５００ｍＬ）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、混合物がわずかに塩基性になるまでゆっくり加えた。有機相を分離し、水相をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮乾固した。残渣をＤＣＭ（８００ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（５７．０ｇ、４４１．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（９６．３ｇ、４４１．４ｍｍｏｌ）を４５分間に５回に分けて加え、室温で１６時間撹拌した。合わせた有機抽出物を乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮乾固した。得られた残渣を少量のＤＣＭに溶解し、２Ｌ焼結ガラス漏斗内のシリカゲル（１８ｃｍ）を通し、２５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出してろ過した。溶出液（ｅｌｕｅｎｔ）を濃縮乾固し、鏡像異性体をキラルクロマトグラフィーで分離した。最初に溶出する異性体を異性体＃１とし、二番目に溶出するものを異性体＃２とし、これにより最終化合物（異性体２）（約５２．６ｇ、４５％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ　２９２［Ｍ＋１］

【０１７０】

２Ｃの製造

１－カルボキシメチル－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１３４】



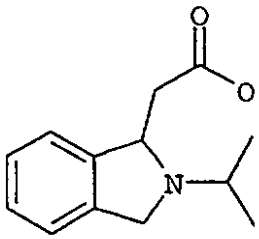
ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の１－メトキシカルボニルメチル－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５２．６ｇ、１８０．５ｍｍｏｌ）に、１Ｎ　ＮａＯＨ（１９９ｍＬ、１９９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で約４８時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。得られた残渣を水（３００ｍＬ）に溶解し、ジエチルエーテル（２×）で抽出した。水相を１０％重硫酸ナトリウムでｐＨ２まで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（$MgSO_4$）し、濃縮乾固して、最終化合物（約４９．８ｇ、９９％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ　２７６［Ｍ－１］

【０１７１】

３Ｃの製造

（２－イソプロピル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドル－１－イル）－酢酸

【化１３５】



ステップＡ：（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドル－１－イル）－酢酸メチルエステル：

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のＣ１の製造で製造した化合物（１１．７５ｇ、４０．４１ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（５０ｍＬ）を滴加した。約２時間後、混合物を濃縮乾固し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）の間で分配した。有機相を分離し、水層をＤＣＭ（４×５００ｍＬ）で抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物を合わせ、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮乾固して、約３．９７ｇ（５１％）を得た。

ステップＢ：（２－イソプロピル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドル－１－イル）－酢酸メチルエステル：

ジクロロエタン（４６ｍＬ）中のステップＡで得た化合物（０．５０ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）に、アセトン（１．７６ｍＬ、２４．０１ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシボロ水素化ナトリウム（２．４８ｇ、１１．７４ｍｍｏｌ）を加えた。６時間後、混合物を１．０Ｎ　ＮａＯＨ（１００ｍＬ）で希釈し、有機相を分離した。水層をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物を乾燥（$MgSO_4$）し、濃縮乾固して、約０．６０ｇ（９９％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ　２３５［Ｍ＋１］

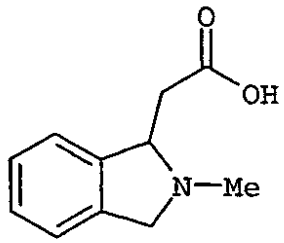
ステップＣ：ＭｅＯＨ（５．１ｍＬ）中のステップＢの化合物（０．５３ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）に、１．０Ｎ　ＮａＯＨ（２．５３ｍＬ、２．５３ｍｍｏｌ）を加えた。２日後、溶液を濃縮乾固した。得られた残渣を１．０Ｎ　ＨＣｌで希釈し、水を強カチオン交換樹脂上に導入した。樹脂を水、ＴＨＦ／水（１：１）、および水で洗浄した。次いで、生成物をピリジン／水（１：９）で樹脂から溶出した。溶出液（eluent）を濃縮乾固して、最終化合物（約０．４３ｇ、８５％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ　２２０［Ｍ＋１］

【０１７２】

４Ｃの製造

（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドル－１－イル）－酢酸

【化１３６】



ステップＡ：（２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドル－１－イル）－酢酸メチルエステル：

Ｃ１の製造からの化合物をＴＦＡで、３Ｃの製造のステップＡと同様の様式で脱保護した。ジクロロエタン（４６ｍＬ）中の脱保護化合物（０．５０ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）に、３７％ホルムアルデヒド水溶液（１．８０ｍＬ、２４．０１ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシボロ水素化ナトリウム（２．４８ｇ、１１．７４ｍｍｏｌ）を加えた。３日後、混合物を１．０Ｎ　ＮａＯＨ（１００ｍＬ）で希釈した。有機相を分離した。水層をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物を乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮乾

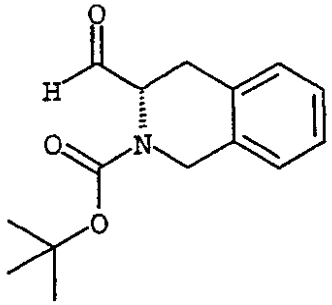
固した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、１００％ＥｔＯＡｃで溶出）で精製して、アルキル化イソインドール（０．４３ｇ、７９％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ　２０６［Ｍ＋１］

ステップＢ：ＭｅＯＨ（３．７ｍＬ）中のステップＡの化合物（０．３４ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）に、１．０Ｎ　ＮａＯＨ（１．８２ｍＬ、１．８２ｍｍｏｌ）を加えた。２日後、溶液を濃縮乾固した。得られた残渣を１．０Ｎ　ＨＣｌで希釈し、次いで水を強カチオン交換樹脂上に導入した。樹脂を水、ＴＨＦ／水（１：１）、および水で洗浄し、生成物をピリジン／水（１：９）で樹脂から溶出した。溶出液（eluent）を濃縮乾固して、最終化合物（約０．３１ｇ、９８％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ　１９２［Ｍ＋１］

【０１７３】

５Ｃの製造

【化１３７】

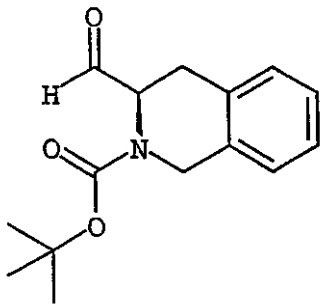


前記化合物を、ＷｅｉｎｒｅｂアミドをSynthesis, 676, 1983に記載のモノと同様の手順で製造した以外は、下記の６Ｃの製造に記載のとおりにＢｏｃ－Ｌ－Ｔｉｃ－ＯＨから製造した。

【０１７４】

６Ｃの製造

【化１３８】



Ｂｏｃ－Ｄ－Ｔｉｃ－ＯＨ（１４．９ｇ、５３．７ｍｍｏｌ）、メトキシメチルアミン塩酸塩（５．２４ｇ、５３．７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１１．３ｇ、５９．１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（７．９８ｇ、５９．１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（９．８３ｍｌ、５９．１ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（５００ｍｌ）を合わせ、得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で約１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに取った。得られた混合物を１Ｍ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$および食塩水で洗浄し、これを次いで相分離ろ紙を通してのろ過により乾燥した。溶媒を除去して残渣を得、これを酢酸エチル／ヘキサン（１：１）を用いてのシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、

Ｂｏｃ－Ｄ－Ｔｉｃ－ＮＭｅＯＭｅ（Ｗｅｉｎｒｅｂアミド）（約１２．３ｇ）を得た。ＴＨＦ（３５ｍｌ）中、上で製造したＷｅｉｎｒｅｂアミド（１．２８ｇ、４．００ｍｍｏｌ）に０℃で水素化リチウムアルミニウム（ＴＨＦ中１．０Ｍ、５．１ｍｌ、５．００ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応混合物を０℃で約１５分間撹拌した。$KHSO_4$水溶液（H_2O（２０ｍｌ）中に９７０ｍｇ）をゆっくり加え、続いてジ得エーテルを加えた。有機層を分離し、水層をジ得エーテルで抽出した。有機相を合わせ、１Ｍ　ＨＣｌ水溶

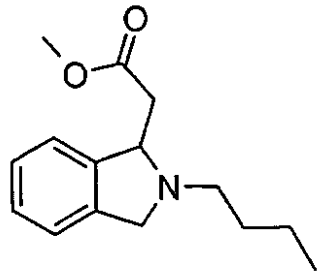
液、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液および食塩水で洗浄し、これを次いでＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥した。溶媒を除去して、最終化合物（約７８０ｍｇ）を得た。ＭＳ：ＭＨ＋２６２

【０１７５】

７Ｃの製造

（２－ブチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドル－１－イル）－酢酸メチルエステル

【化１３９】



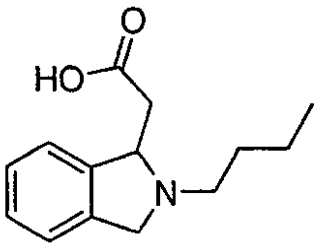
Ｃ１の製造からの化合物をＴＦＡで、３Ｃの製造のステップＡと同様の様式で脱保護した。ジクロロエタン（４６ｍＬ）中の脱保護化合物（０．５０ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）およびブトリアルデヒド（butryaldehyde）（２．１６ｍＬ、２４．０１ｍｍｏｌ）に、トリアセトキシボロ水素化ナトリウム（２．４８ｇ、１１．７４ｍｍｏｌ）を加えた。約3時間反応させた後、混合物を１．０Ｎ　ＮａＯＨ（１００ｍＬ）で希釈し、分配した。水層をＤＣＭ（３×７５ｍＬ）で抽出した。ＤＣＭ層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、褐色残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル／ヘキサン（１：３）で精製した。精製した分画を合わせ、濃縮して、標記化合物を褐色油状物で得た（０．５１ｇ、７７％）。ＭＳ　ＥＳ　２４９．２（Ｍ＋１）

【０１７６】

８Ｃの製造

（２－ブチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドル－１－イル）－酢酸

【化１４０】

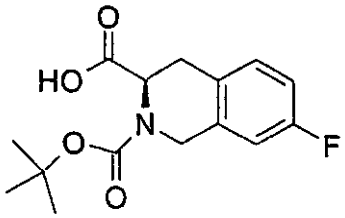


メタノール（４．２ｍＬ）中の化合物７Ｃ（０．４７ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を含む溶液に、１．０Ｎ　ＮａＯＨ（２．０８ｍＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を加えた。約2時間反応させた後、溶液を減圧下で濃縮した。残渣を１．０Ｎ　ＨＣｌで希釈し、水を強カチオン交換樹脂上に導入した。樹脂を水およびＴＨＦ／水（１：１）で洗浄し、生成物をピリジン／水（１：９）で樹脂から溶出した。ピリジン洗液を減圧下で濃縮し、アセトンと共沸させて、標記化合物を褐色固体で得た（０．２８ｇ、６４％）。ＭＳ　ＥＳ　２３４．１９（Ｍ＋１）

【０１７７】

９Ｃの製造

【化１４１】



ステップＡ：Ｎ－Ｂｏｃ－４－フルオロ－Ｄ－Ｐｈｅ（２．３７ｇ、８．３６６ｍｍｏｌ）のメタノール溶液に、濃硫酸（３ｍＬ）を加えた。混合物を終夜加熱還流し、次いで減圧濃縮した。ＭＳ　Ｍ＋１　１９８．１

ステップＢ：ステップＡからの化合物（１．６５ｇ、８．３６７ｍｍｏｌ）の混合物を氷冷し、これを撹拌しながらピリジン（１．３５３ｍＬ）およびクロロギ酸エチル（０．８４８ｍＬ、８．８６９ｍｍｏｌ）を約３０分間でゆっくり加え、白色固体を得る。混合物を水および酢酸エチルの間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。合わせた有機溶液を$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して、黄色油状物（２．１７ｇ、９６％）を得た。ＭＳ　Ｍ＋１　２７０．１

ステップＣ：ステップＢからの化合物（２．１７ｇ、８．０６ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（０．２５４ｇ、８．４６ｍｍｏｌ）、および氷酢酸／濃硫酸（３：１、１０ｍＬ）を含む混合物を室温で約４８時間撹拌した。混合物を水および酢酸エチルの間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。所望の生成物をカラムクロマトグラフィーで、２５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して精製し、無色油状物（約１．３１ｇ、５８％）を得た。ＭＳ：Ｍ＋１　２８２．１

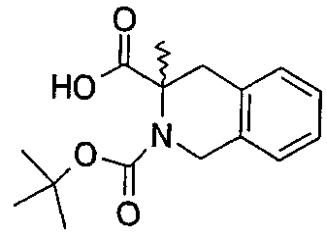
ステップＤ：５Ｎ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）中のステップＣからの材料（１．３１ｇ、４．６５６ｍｍｏｌ）の溶液を約２４時間加熱還流した。溶液を減圧濃縮した。得られた白色固体をエーテルで洗浄し、約０．８７ｇ（８１％）を得た。ＭＳ　Ｍ＋１　１９６．１

ステップＥ：ジオキサン／水（１：１、２０ｍＬ）中のステップＤからの材料（０．８７ｇ、３．７５５ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ－ｔ－ブチル－ジカーボネート（０．９０１ｇ、４．１３１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２．３５５ｍＬ、１６．９０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、分離した水層をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して、最終化合物（約０．６４ｇ、５８％）を得た。ＭＳ　Ｍ－１　２９４．１

【０１７８】

１０Ｃの製造

【化１４２】



ステップＡ：２８Ｃの製造、ステップＡ、およびα－メチル－ＤＬ－フェニルアラニン（１．０ｇ、５．５８ｍｍｏｌ）の手順に従い、約１．４ｇのエステルを製造した。ＭＳ　Ｍ＋１　１９４．１

ステップＢ：２８Ｃの製造、ステップＢ、およびステップＡからの材料（１．０８ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）の手順に従い、約１．４８ｇ（１００％）の生成物を製造した。ＭＳ　Ｍ＋１　２６６．１

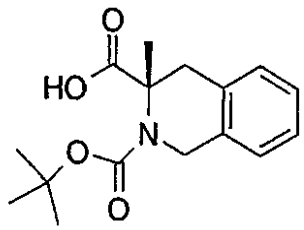
ステップＣ：２８Ｃの製造、ステップＣ、およびステップＢからの材料（１．４８ｇ、５

．５９ｍｍｏｌ）の手順に従い、約１．５５ｇ（１００％）の生成物を製造した。ＭＳ Ｍ＋１ ２７８．１
ステップＤ：２８Ｃの製造、ステップＤ、およびステップＣからの材料（１．５５ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）の手順に従い、約１．３３ｇの生成物を製造した。ＭＳ Ｍ＋１ １９２．１
ステップＥ：２８Ｃの製造、ステップＥ、およびステップＤからの材料（１．３３ｇ、５．８４ｍｍｏｌ）の手順に従い、約１．７０ｇ（１００％）の最終化合物を製造した。ＭＳ Ｍ＋１ ２９２．２

【０１７９】

１１Ｃの製造

【化１４３】

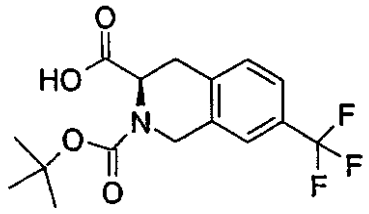


ステップＡ：２８Ｃの製造、ステップＡ、および？－メチル－Ｄ－フェニルアラニン（２．０ｇ、１１．１６ｍｍｏｌ）の手順に従い、約２．１５ｇのエステルを製造した。ＭＳ Ｍ＋１ １９４．１
ステップＢ：２８Ｃの製造、ステップＢ、およびステップＡからの材料（２．１５ｇ、１１．１６ｍｍｏｌ）の手順に従い、約１．４６ｇ（４９％）の生成物を製造した。ＭＳ Ｍ＋１ ２６６．１
ステップＣ：２８Ｃの製造、ステップＣ、およびステップＢからの材料（１．４６ｇ、５．５０３ｍｍｏｌ）の手順に従い、約０．７４ｇ（４８％）の生成物を製造した。ＭＳ Ｍ＋１ ２７８．１
ステップＤ：２８Ｃの製造、ステップＤ、およびステップＣからの材料（０．７４ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）の手順に従い、約０．５４ｇ（８９％）の生成物を製造した。ＭＳ Ｍ＋１ １９２．１
ステップＥ：２８Ｃの製造、ステップＥ、およびステップＤからの材料（０．５４ｇ、２．３７ｍｍｏｌ）の手順に従い、約０．５４ｇ（７８％）の最終化合物を製造した。ＭＳ Ｍ＋１ ２９２．２

【０１８０】

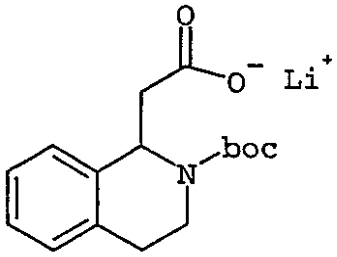
１２Ｃの製造

【化１４４】

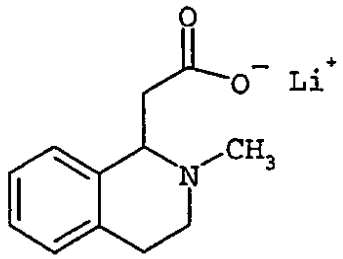


ステップＡ：２８Ｃの製造、ステップＡ、およびＮ－Ｂｏｃ－４－トリフルオロメチル－Ｄ－フェニルアラニン（０．６５ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の手順に従い、約０．４８ｇのエステルを製造した。ＭＳ Ｍ＋１ ２４８．０
ステップＢ：２８Ｃの製造、ステップＢ、およびステップＡからの材料（０．４８ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の手順に従い、約０．６０ｇ（９６％）の生成物を製造した。ＭＳ Ｍ＋１ ３２０．１
ステップＣ：２８Ｃの製造、ステップＣ、およびステップＢからの材料（０．６ｇ、１．

８７９ｍｍｏｌ）の手順に従い、約０．３７ｇ（５９％）の生成物を製造した。ＭＳ　Ｍ＋１　３３２．１
ステップＤ：２８Ｃの製造、ステップＤ、およびステップＣからの材料（０．３７ｇ、１．１１７ｍｍｏｌ）の手順に従い、約０．１１ｇ（３５％）の生成物を製造した。ＭＳ　Ｍ＋１　２４６．１
ステップＥ：２８Ｃの製造、ステップＥ、およびステップＤからの材料（１．１１ｇ、０．３９１ｍｍｏｌ）の手順に従い、約０．２３４ｇ（＞１００％）の最終化合物を製造した。ＭＳ　Ｍ－１　３４４．１
【０１８１】
１３Ｃの製造
（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－１－イル）－酢酸リチウム
【化１４５】



ステップ１：（１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－１－イル）－酢酸メチルエステル
１００．４ｇ（５２ｍｏｌ）のＢｏｃ－テトラヒドロイソキノリン－１－アセティック（１００．４ｇ、５２０．０ｍｍｏｌ）のメタノール（２００ｍＬ）溶液に、メタノール中２．３Ｍ　ＨＣｌ（４００ｍＬ）を加えた。混合物を終夜撹拌し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム、食塩水で洗浄し、次いで乾燥（Na_2SO_4）し、減圧濃縮して、標記化合物（約１０９．５ｇ、１００％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ：２０６（Ｍ＋１）
ステップ２：１－メトキシカルボニルメチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル
無水ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中、ステップ１からの材料（５０．５ｇ、２４０，０ｍｍｏｌ）の０℃溶液に、５０ｍＬ中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（５９．３ｇ、２７０．０ｍｍｏｌ）を滴加した。約４５分間撹拌後、混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、次いで乾燥（Na_2SO_4）し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、標記化合物の両方の鏡像異性体を得た。ＥＩＳ－ＭＳ：３０６（Ｍ＋１）
ステップ３：ジオキサン（２２０ｍＬ）中、ステップ２からの材料（１０．２ｇ、３３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１１０ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（１．６７ｇ、３９．８ｍｍｏｌ）の溶液を、温度を３０℃未満に維持するように少しずつ加えた。混合物を約１６時間撹拌し、減圧濃縮して、最終化合物（約１１．２ｇ）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ：２９２（Ｍ＋１）
【０１８２】
１４Ｃの製造
（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－１－イル）－酢酸リチウム
【化１４６】



ステップ１：（１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－１－イル）－酢酸メチルエステル

１３Ｃの製造、ステップ２からの材料（９．９８ｇ、３２．７ｍｍｏｌ）を冷却した４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（５００ｍＬ）と混合し、室温で約１時間撹拌した。混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過し、減圧濃縮して、標記化合物（６．９ｇ、１００％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ：２０６（Ｍ＋１）

ステップ２：（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－１－イル）－酢酸メチルエステル

ジクロロエタン（１７５ｍＬ）中のステップ１からの材料（６．７１ｇ、３２．０ｍｍｏｌ）の溶液に、３７％ホルムアルデヒド水溶液（２２．６ｍＬ、３００ｍｍｏｌ）を加えた。約１０分後、トリアセトキシボロ水素化ナトリウム（３１．２ｇ、１４７．０ｍｍｏｌ）を２から３ｇずつ、室温に維持するよう幾分冷却しながら加えた。混合物を約１６時間撹拌し、ＤＣＭおよび水を加えた。混合物を５Ｎ水酸化ナトリウムでｐＨ９～１０に調節した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、次いで乾燥（Na_2SO_4）し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、５％（メタノール中２Ｎアンモニア）／ＤＣＭ）にかけて、標記化合物（６．９ｇ、９６％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ：２２０（Ｍ＋１）

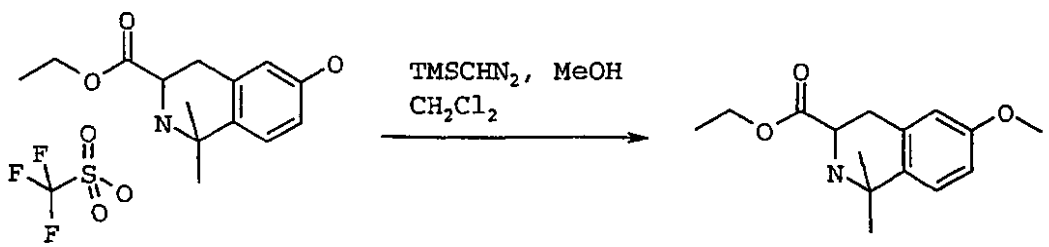
ステップ３：ジオキサン（１２０ｍＬ）中、ステップ２からの材料（４．４５ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）の溶液に、水（６５ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（１．０２ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）の溶液を、温度を３０℃未満に維持するように少しずつ加えた。約１６時間後、混合物を減圧濃縮して、最終化合物（約８．１２ｇ）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ：２０６（Ｍ＋１）

【０１８３】

１５Ｃの製造

１，１－ジメチル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸エチルエステル

【化１４７】



１，１－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸エチルエステルのトリフレート塩（１．５ｇ、３．７６ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）およびCH_2Cl_2（２ｍＬ）溶液に、０℃で（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中２．０Ｍ、３．７ｍＬ、２．０ｅｑ．）の溶液を加えた。得られた混合物を室温まで加温し、終夜撹拌し、次いで溶液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2　１２５ｇ、４０ｍＬ／分、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１：１）で３３分間の

直線勾配）で精製して、最終化合物（約９００ｍｇ、９６％）を得た。ＬＲＭＳ（電子スプレー）：２５０．２（Ｍ＋１）

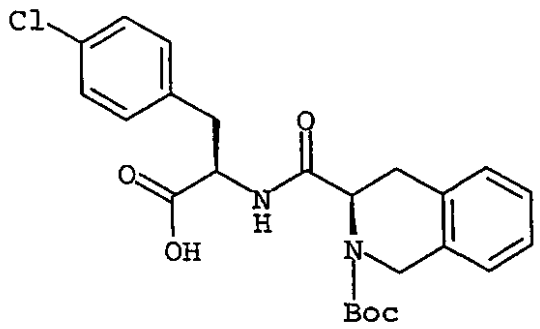
【０１８４】

「Ｂドメイン」と「Ｃドメイン」の組み合わせ

１ＢＣの製造

３－［２－（４－クロロ－フェニル）－１－メトキシカルボニル－エチルカルバモイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（Ｎ－Ｂｏｃ－Ｄ－Ｔｉｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－ｐｈｅ－ＯＨ）

【化１４８】



ステップ１：Ｈ－Ｄ－ｐ－Ｃｌ－Ｐｈｅ－ＯＭｅのＨＣｌ塩（５３．８ｇ、１２９ｍｍｏｌ）を水（２００ｍＬ）に溶解した。酢酸エチル（２００ｍＬ）を加え、続いて飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。混合物を約５分間撹拌し、次いで有機層を分離し、水（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。混合物を減圧濃縮して白色固体（３２．２ｇ）を得る。この固体を次いで塩化メチレン（２００ｍＬ）、Ｄ－Ｂｏｃ－Ｔｉｃ（３５．８ｇ、１２９ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（７５ｍｇ）に溶解した。混合物を０℃に冷却し、ＥＤＣ（２４．７ｇ、１２９ｍｍｏｌ）を２回に分けて加えた。約２０分間撹拌した後、氷浴を除去し、溶液を室温に戻した。溶液を約４時間撹拌し、次いで水（４００ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、澄明油状物を得た（７０ｇ）。カラムクロマトグラフィー（３５％酢酸エチル／ヘプタン）により、中間体Ｂｏｃ－Ｄ－ｐ－Ｃｌ－Ｐｈｅ－ＯＭｅ（約５５．６ｇ、８５％）を得た。

^{1}H NMR (DMSO) (二つの回転異性体（rotomer）が観察された) δ8. 26 (d, 1H), 8.19 (d, 0.5 H), 7.24 (d, 2H), 7.00-7.19 (m, 8H), 4.68 (m, 0.5H), 4.20-4.60 (m, 4.5H), 3.58 (s, 3H), 3.51 (s, 1.5H), 2.77-3.10 (m, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.21 (s, 9H). MS (ES) 473.0 (M^+), 471. 1 (M^-).

ステップ２：ステップ１の化合物（５４．３ｇ、１１４ｍｍｏｌ）をメタノール（１７０ｍＬ）に溶解した。溶液を氷浴で０℃に冷却し、１Ｎ　ＮａＯＨ（２９０ｍＬ）を滴加する。約２０分間激しく撹拌した後、混合物を約２５℃に加温した。溶液を減圧濃縮して黄色油状物を得た。この油状物を見ｚす（２００ｍＬ）に溶解し、ｐＨを約１に調節した。酢酸エチル（２００ｍＬ）を加え、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機物を濃縮して、最終化合物（約４６．３ｇ）を得た。

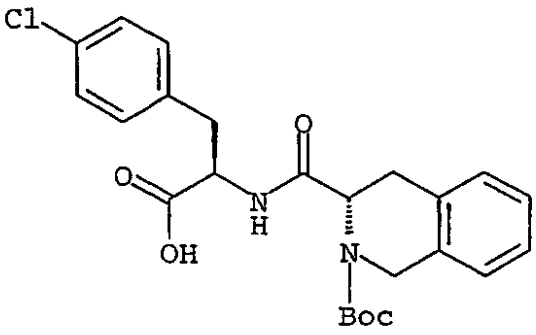
^{1}H NMR (DMSO) (二つの回転異性体（rotomer）が観察された) δ7.98 (d, 1H), 7.82 (d, 0.5 H), 6.90-7.41 (m, 16H), 4.20-4.70 (m, 8.5H), 2.60- 3.20 (m, 8.5H), 1.32-1.41 (m, 19H). MS (ES) 459.1 m/z(M^+), 457.1 (M^-).

【０１８５】

２ＢＣの製造

Ｂｏｃ－Ｌ－Ｔｉｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－ｐｈｅ－ＯＨ

【化１４９】



前記化合物をＮ－Ｂｏｃ－Ｔｉｃ－ＯＨを用いて１ＢＣの製造に記載のとおりに製造した。

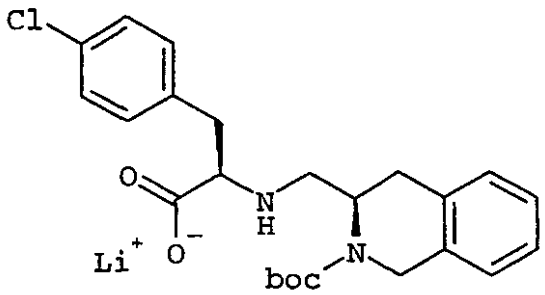
^{1}H NMR (DMSO) (二つの回転異性体（rotomer）が観察された) δ7. 98 (d, 1H), 7.72 (d, 0.5 H), 6.90-7.41 (m, 16H), 4.0-4.70 (m, 8.5H), 2.60- 3.20 (m, 8.5H), 1.32-1.41 (m, 19H). MS (ES) 459.1 m/z(M^+), 457.1 (M^-).

【０１８６】

３ＢＣの製造

２－［（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－イルメチル）－アミノ］－３－（４－クロロ－フェニル）－プロピオン酸リチウム

【化１５０】



ステップＡ：３－（メトキシ－メチル－カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈイソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

ＴＨＦ（５００ｍＬ）中のＢｏｃ－Ｄ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンカルボン酸（１４．９ｇ、５３．７ｍｍｏｌ）に、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（５．２４ｇ、５３．７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１１．３ｇ、５９．１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（７．９８ｇ、５９．１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９．８３ｍｌ、５６．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で約１６時間撹拌し、濃縮乾固した。得られた残渣をＥｔＯＡｃに取り、１Ｍ　ＨＣｌ、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）した。濃縮乾固した後、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル／ヘキサン（１：１）で溶出）で精製して、エステル（約１２．３ｇ、７１％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ　３２１［Ｍ＋１］

ステップＢ：３－ホルミル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のステップＡからの材料（１．２８ｇ、４．００ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、１．０Ｍ　ＬＡＨ（ＴＨＦ中、５．１ｍｌ、５．１ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応混合物を０℃でさらに１５分間撹拌した。混合物に５％硫酸水素カリウム水溶液（２０ｍＬ）をゆっくり加え、混合物をEt_2O（２×）で抽出した。合わせた有機相を１Ｍ　ＨＣｌ、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮乾固して、０．７８ｇ(７５％）を得た。

ＥＩＳ－ＭＳ　２６２［Ｍ＋１］

ステップＣ：３－｛［２－（４－クロロ－フェニル）－１－メトキシカルボニル－エチルアミノ］－メチル｝－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

無水ＭｅＯＨ（８５０ｍｌ）中の４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ－ＯＭｅ（６．２７ｇ、２５．１ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム（８．２３ｇ、１００．０ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＭｅＯＨ（５０ｍｌ）中のステップＢからなる群より選択されの材料（９．８ｇ、３７．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約１５分間撹拌し、次いでシアノボロ水素化ナトリウム（２．３７ｇ、３７．６ｍｍｏｌ）を加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、得られた残渣を水および１Ｍ　ＨＣｌ（１ｍｌ）に取った。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出）で精製して、約８．６２ｇ(７５％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ　４５９［Ｍ＋１］

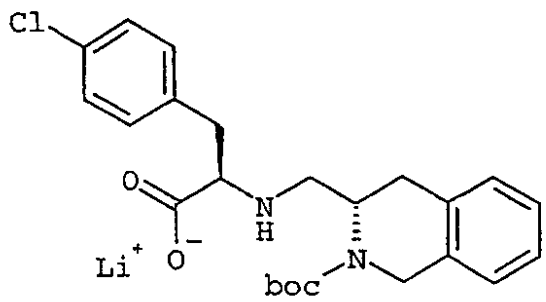
ステップＤ：ジオキサン（１５ｍｌ）中のステップＣの材料（１．１１ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）の１２℃溶液に、水酸化リチウム（０．１０ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）の水（７５ｍＬ）溶液を加えた。混合物を約１６時間撹拌し、次いで濃縮乾固して、最終化合物（約１．０８ｇ、１００％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ　４４５［Ｍ＋１］

【０１８７】

４ＢＣの製造

２－［（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－イルメチル）－アミノ］－３－（４－クロロ－フェニル）－プロピオン酸リチウム

【化１５１】



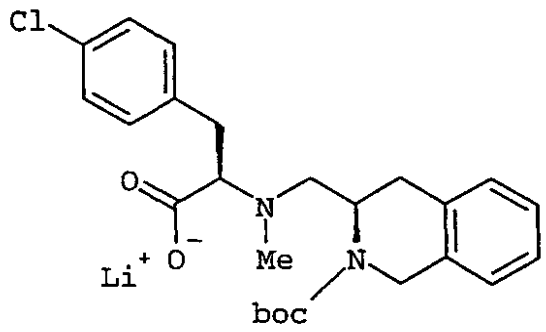
前記化合物を、Ｂｏｃ－Ｌ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンカルボン酸を用いた以外は、３ＢＣの製造と同様の様式で製造した。

【０１８８】

５ＢＣの製造

２－［（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－イルメチル）－メチル－アミノ］－３－（４－クロロ－フェニル）－プロピオン酸リチウム

【化１５２】



ステップＡ：３ＢＣの製造、ステップＣからの３－｛［２－（４－クロロ－フェニル）－１－メトキシカルボニル－エチルアミノ］－メチル｝－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６０ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の無水メタノール溶液に、酢酸ナトリウム（０．５４ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を氷酢酸３～４滴でｐＨ５～６にした。ホルムアルデヒド水溶液（３７重量％、０．４９ｍＬ）を加えた。溶液を窒素雰囲気下、０℃に冷却した。約１５分後、シアノボロ水素化ナトリウム（０．２５ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）を加え、無水メタノール（５ｍＬ）で反応混合物中に洗いこんだ。混合物を室温で終夜撹拌し、次いで減圧濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチル中で再構成した。相を分離後、水相を酢酸エチル（２×）で抽出し、すべての有機物を合わせ、乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、濃縮して不透明白色油状物（０．６４ｇ）を得た。クロマトグラフィー（０から２０％酢酸エチル／ヘキサン）により、メチル化生成物（約０．６ｇ、９７％）を澄明油状物で得た。ＭＳ（ｍ／ｚ、ＥＳ＋）：４７３．２

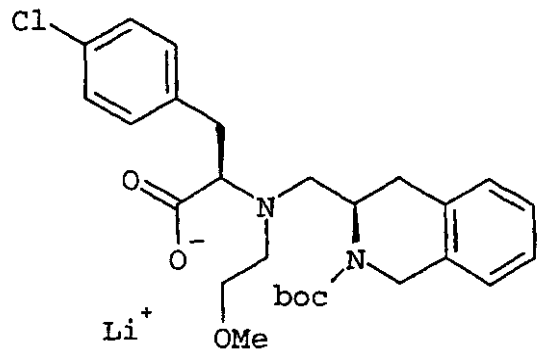
ステップＢ：蒸留水（４ｍＬ）中のＬｉＯＨ．H_2O（０．０５ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の溶液を、ステップＡからの材料の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）溶液に加え、反応混合物を氷水浴中でわずかに冷却した。混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。さらに１．５ｅｑ．のＬｉＯＨ．H_2O（０．０８ｇ）を水溶液（４ｍＬ）で加え、混合物を室温で週末の間撹拌した混合物を濃縮し、材料の乾燥を助けるためにＴＨＦと混合して濃縮した（３×）。得られた泡状物を減圧乾燥器内、室温で終夜乾燥し、最終化合物（０．６７ｇ、１１４％）を白色泡状物で得た。ＭＳ（ｍ／ｚ、ＥＳ＋）：４５９．２

【０１８９】

６ＢＣの製造

２－［（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－イルメチル）－（２－メトキシ－エチル）－アミノ］－３－（４－クロロ－フェニル）－プロピオン酸リチウム

【化１５３】



ステップＡ：メトキシアセトアルデヒド（０．１５ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、３ＢＣの製造、ステップＣからの３－｛［２－（４－クロロ－フェニル）－１－メトキシカルボニル－エチルアミノ］－メチル｝－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３１ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液に、トリアセトキシボロ水素化ナトリウム（０．７２ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）を加えた。窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌後、アセトニトリルに溶解したアセトアルデヒド（０．２５ｇ）およびトリアセトキシボロ水素化ナトリウム（０．２１ｇ）を追加し、混合物を約８．５時間撹拌した。混合物を室温で５Ｎ　ＮａＯＨ（５ｍＬ）により反応停止した。水相を有機物から分離し、酢酸エチル（４×）で抽出し、合わせた有機物を食塩水で洗浄し、次いで乾燥し、ろ過し、濃縮した。クロマトグラフィー（０から１２％酢酸エチル／ヘキサンの勾配）により、３－｛［［２－（４－クロロ－フェニル）－１－メトキシカルボニル－エチル］－（２－メトキシ－エチル）－アミノ］－メチル｝－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（約０．２３ｇ、７０％）を黄色油状物で得た。ＭＳ（ｍ／ｚ、ＥＳ＋）：５１７．２

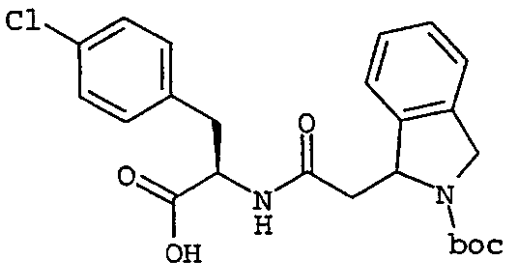
ステップＢ：ステップＡからの材料の１，４－ジオキサン溶液に、蒸留水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（０．０５ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、次いで濃縮して、白色残渣を得た。ＴＨＦを加え、濃縮（３×）して、カルボン酸リチウムを泡状物として得た。泡状物を減圧下で終夜乾燥し、粗製固体（０．２５ｇ、１０９％）を得た。ＭＳ（ｍ／ｚ、ＥＳ＋）：５０３．３

【０１９０】

７ＢＣの製造

１－｛［１－カルボキシ－２－（４－クロロ－フェニル）－エチルカルバモイル］－メチル｝－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１５４】



ステップＡ：４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ－ＯＭｅ塩酸塩（４０．４ｇ、１６１．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５０ｍＬ）懸濁液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）を加え、混合物を室温で約１時間撹拌した。有機相を分離し、水相をＤＣＭ（２×）で抽出した。合わせた有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮乾固した。ＤＣＭ（４００ｍＬ）中の遊離アミンに、０℃で２Ｃの製造からの１－カルボキシメチル－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（異性体２、４４．８ｇ、１６１．５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（３１．０ｇ、１６１．５ｍｍｏｌ）および４－ＤＭＡＰ（２．０ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で約３０分間撹拌し、そこで冷却浴を除去し、混合物を室温でさらに５時間撹拌した。次いで、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）および１０％重硫酸ナトリウム（２００ｍＬ）で洗浄し、次いで乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮乾固して、エステル（約７６．４ｇ、１００％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ　４７１［Ｍ－１］

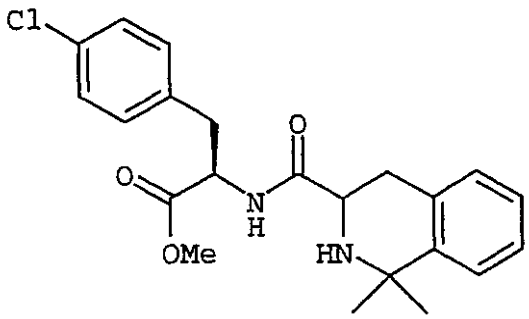
ステップＢ：ＭｅＯＨ（７６０ｍＬ）中、ステップＡからのエステル（７６．４ｇ、１６１．５ｍｍｏｌ）に、１Ｎ　ＮａＯＨ（２４２．０ｍＬ、２４２．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で４時間加熱し、次いで室温でさらに１６時間撹拌した。濃縮乾固した後、得られた残渣を５００ｍＬの水に取り、ジエチルエーテル（２×）で洗浄した。水相を１０％重硫酸ナトリウムでｐＨ２まで酸性化し、ＥｔＯＡｃ（４×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（$MgSO_4$）し、濃縮乾固した。得られた固体をヘキサンに懸濁し、ろ過し、乾燥して、最終化合物（６７．７ｇ、９１％）を得た。ＥＩＳ－ＭＳ：４５７［Ｍ－１］

【０１９１】

８ＢＣの製造

３－（４－クロロ－フェニル）－２－［（１，１－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－カルボニル）－アミノ］－プロピオン酸メチルエステル

【化１５５】



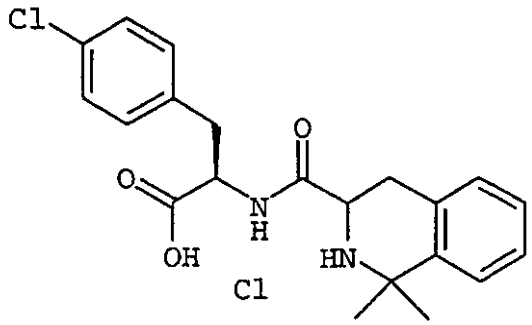
ＤＣＭ／ＤＭＦ（１：１）中の１，１－ジメチルＴｉｃ（２４０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ－ＯＭｅ（３２２ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（１９７ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．８１ｍＬ、４４．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣ（２８０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮乾固した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2　３５ｇ、４０ｍＬ／分、２５分間で１０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの直線勾配、および５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを７分間）で精製およびジアステレオマーの分離を行い、最終化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）：４０１．１（Ｍ＋１）

【０１９２】

９ＢＣの製造

３－（４－クロロ－フェニル）－２－［（１，１－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－カルボニル）－アミノ］－プロピオン酸

【化１５６】



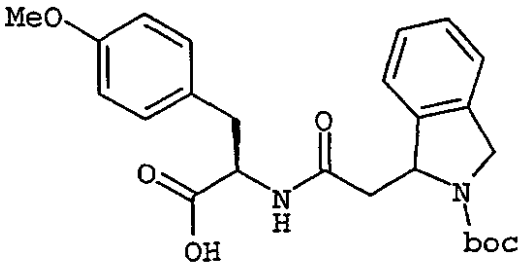
ＴＨＦ／H_2Oの１：１混合物（５０ｍＬ）中、８ＢＣの製造からの化合物（５．９５ｇ、１４．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（０．７５ｇ、１７．８７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で約１８時間撹拌した。次いで混合物を濃縮乾固した。得られた残渣を水（５０ｍＬ）に溶解し、１Ｎ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）で酸性化し、Et_2O（１００ｍＬ）で洗浄した。水相を蒸発乾固して、最終化合物（約６．１８ｇ、９８％）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＩＳ＋）：３８７［Ｍ＋１］

【０１９３】

１０ＢＣの製造

１－｛［１－カルボキシ－２－（４－メトキシ－フェニル）－エチルカルバモイル］－メチル｝－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１５７】



ステップ１：ＴＨＦ（４５ｍＬ）に溶解したｐ－メトキシ－Ｄ－Ｐｈｅ－ＯＭｅ（１．７２ｇ、８．２３ｍｍｏｌ）および１－カルボキシメチル－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．５１ｇ、９．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＯＢＴ（１．２２ｇ、９．０５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１．７３ｇ、９．０５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．６ｍＬ、９．０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、次いで濃縮した。混合物を１Ｍ　ＨＣｌ、希ＮａＨＣＯ$_3$および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、ＭｅＯＨ中３％の２Ｍ　ＮＨ$_3$／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で溶出して、約２．５８ｇを白色固体で得た。ＭＳ　ＭＨ$^+$　４６９

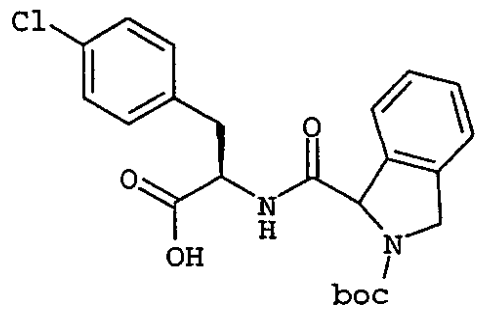
ステップ２：ステップ１からの白色固体（２．５８ｇ、５．５ｍｍｏｌ）をジオキサン（３７ｍＬ）に溶解し、Ｈ$_2$Ｏ（１９ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（０．３５ｇ、８．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で約２．５時間撹拌し、濃縮した。酢酸エチルを加え、混合物を１Ｍ　ＨＣｌおよび食塩水で洗浄し、濃縮して、最終遊離酸（約２．５６ｇ）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋）：４５５（Ｍ＋１）

【０１９４】

１１ＢＣの製造

１－［１－カルボキシ－２－（４－クロロ－フェニル）－エチルカルバモイル］－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化１５８】



ステップ１：（Ｒ，Ｓ）－Ｂｏｃ－１，３－ジヒドロ－２Ｈイソインドールカルボン酸（約２．０ｇ、７．６０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、４－Ｃｌ－Ｄ－ｐｈｅ－メチルエステルＨＣｌ（約２．２８ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（１．２５ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１．７５ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．６ｍＬ、９．１２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、濃縮乾固し、１Ｍ　ＨＣｌ、希ＮａＨＣＯ$_3$および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この材料をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル／ヘキサン（１：２）で溶出して、異性体１（約１．０５ｇ）および異性体２（約０．８２ｇ）、ならびに異性体１および２の混合物（約１．６１ｇ）を得た。ＭＳ　ＭＨ$^+$　４５９

ステップ２：ステップ１で得た異性体２（約０．８２ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）をジオキサン（１１ｍＬ）に溶解し、Ｈ$_2$Ｏ（５．５ｍＬ）中のＬｉＯＨ水和物（０．１１ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で約４時間撹拌し、濃縮乾固した。酢酸エチルを

加え、溶液を１Ｍ　ＨＣｌおよび食塩水で洗浄し、濃縮乾固して、遊離酸（約０．７５ｇ）を得た。ＭＳ：４４５（MH^+）

【実施例】

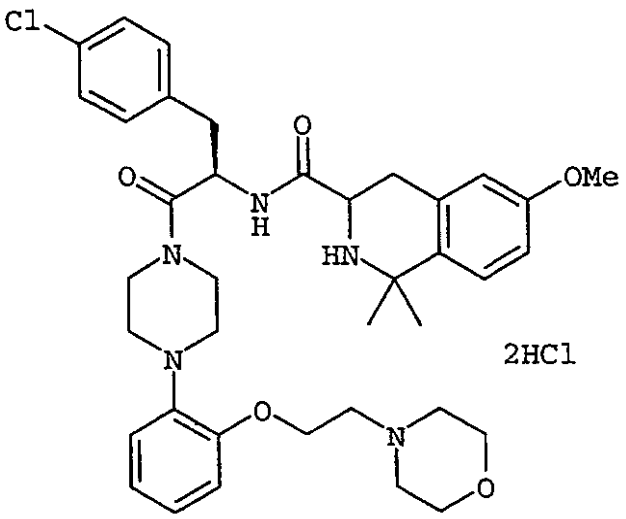
【０１９５】

実施例１

カップリング手順１

６－メトキシ－１，１－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－カルボン酸（１－（４－クロロ－ベンジル）－２－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－イル｝－２－オキソ－エチル）－アミド二塩化物

【化１５９】



ステップ１：４－［２－（２－ピペラジン－１－イル－フェノキシ）－エチル］－モルホリン（２５．３ｇ、０．０８６８ｍｏｌ）、Ｂｏｃ－Ｄ－ｐ－Ｃｌ－Ｐｈｅ（２８．６ｇ、０．０９５４ｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（１３．５ｇ、０．１０ｍｏｌ）、iPr_2NEt（３０．２ｍＬ、０．１７３ｍｏｌ）、CH_2Cl_2（８００ｍＬ）、およびＤＭＦ（２００ｍＬ）を含む３０００ｍＬのフラスコにＥＤＣ（１９．１ｇ、０．１０ｍｏｌ）を加えた。終夜撹拌後、溶液を濃縮してCH_2Cl_2を除去し、二等分してそれぞれをＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）で希釈した。有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウム、水（２×）および食塩水で洗浄し、次いで乾燥（Na_2SO_4）し、ろ過して濃縮した。材料の半量をシリカゲルクロマトグラフィー（０から５％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）にかけて、白色固体を得た。残りの半量をEt_2Oに溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ／Et_2Oを加えて沈殿させた。沈殿をEt_2Oで洗浄し、Et_2O中のスラリーとしてフラスコに移し、濃縮して白色固体を得た。フラッシュクロマトグラフィーで精製したＢｏｃ保護生成物を、下記のステップ２に記載のとおりに脱保護した。沈殿で精製したＢｏｃ保護生成物も同様の様式で脱保護した。二バッチの材料の純度をＨＰＬＣで同定した（＞９９％）。合計収量：３８．４ｇ、０．０７０ｍｏｌ、８１％。

ステップ２：（１－（４－クロロ－ベンジル）－２－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－イル｝－２－オキソ－エチル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２３．５７ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２２５ｍＬ）溶液に、１，０Ｍ　ＨＣｌ／Et_2Oを加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。固体をろ過し、Et_2Oで洗浄し、減圧下で終夜乾燥して、２－アミノ－３－（４－クロロ－フェニル）－１－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－イル｝－プロパン－１－オン（１９．６ｇ、３６ｍｍｏｌ、８８％）を得た。

ステップ３：ステップ２からの化合物（２．０ｇ、３．６９ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ．）、

１，１－ジメチル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸（８１０ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、ＨＯＢＴ（５６７ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ、１．２５ｅｑ．）、ＤＩＰＥＡ（２．３５ｍＬ、１３．４４ｍｍｏｌ、４．０ｅｑ．）、CH_2Cl_2（２０ｍＬ）およびＤＭＦ（２０ｍＬ）の溶液に、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（８０５ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ、１．２５ｅｑ．）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、酢酸エチルで希釈した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥し、ろ過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2 １２５ｇ、４０ｍＬ／分、２０分間で０から１０％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2の直線勾配、および１０％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2を１３分間）で精製して、最終化合物（１．６８ｇ、２．４ｍｍｏｌ、７３％）をジアステレオマーの混合物で得た。最終化合物を、１．０Ｍ ＨＣｌ／Et_2Oの添加により塩化物に変換した。二つのジアステレオマーは逆相クロマトグラフィーによって分離した。

異性体１（６６７４６３）：ＨＲＭＳ（電子スプレー）$C_{38}H_{48}N_5O_5NaCl$計算値：７１２．３２４２。実測値：７１２．３２５３。

異性体２：ＨＲＭＳ（電子スプレー）$C_{38}H_{48}N_5O_5NaCl$計算値：７１２．３２４２。実測値：７１２．３２７８。

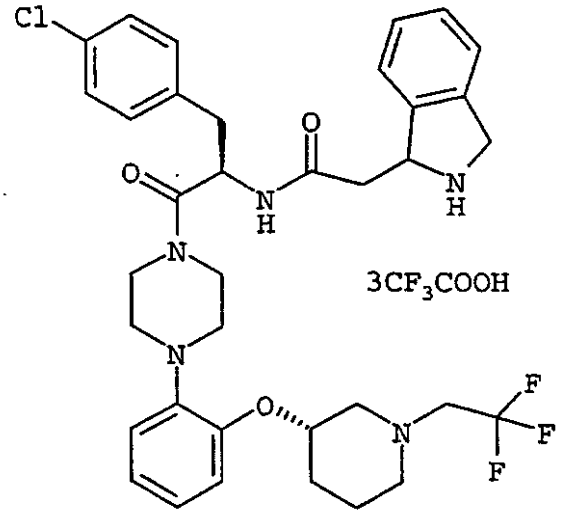
【０１９６】

実施例２

カップリング手順２

Ｎ－［１－（４－クロロ－ベンジル）－２－オキソ－２－（４－｛２－［１－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－ピペリジン－３－イルオキシ］－フェニル｝－ピペラジン－１－イル）－エチル］－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドル－１－イル）－アセトアミド３トリフルオロ酢酸

【化１６０】



ステップ１：１－｛［１－カルボキシ－２－（４－クロロ－フェニル）－エチルカルバモイル］－メチル｝－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２０８ｍｇ、０．４５５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ．）、ＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７５８ｍｍｏｌ、２．０ｅｑ．）、およびＨＡＴＵ（１７３ｍｇ、０．４５５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ．）のＤＣＭ（８ｍＬ）およびＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、１－｛２－［１－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－ピペリジン－３－イルオキシ］－フェニル｝－ピペラジン（１３０ｍｇ、０．３７９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液を加えた。溶液を室温で約３時間撹拌し、次いで濃縮して油状物とした。酢酸エチルを加え、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水（４×）および食塩水で洗浄し、次

いで硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して油状物とした。フラッシュクロマトグラフィーで、メタノール中３％NH_3（２Ｍ）／ＤＣＭで溶出して精製し、油状残渣（約１２０ｍｇ）を得た。ＭＳ：（Ｍ＋１）７８４

ステップ２：残渣をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解し、氷浴で冷却し、冷却したＴＦＡ／ＤＣＭ（１／１、２ｍＬ）を加えた。混合物を氷浴を設置したまま約１時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＴＦＡ塩として逆相ＨＰＬＣで精製し、最終化合物（約１０．６ｍｇ、７％）を得た。ＨＲＭＳ（電子スプレー）$C_{36}H_{41}ClF_3N_5O_3 \cdot 3C_2HF_3O_2$計算値：６８４．２９２８。実測値：６８４．２９３２。

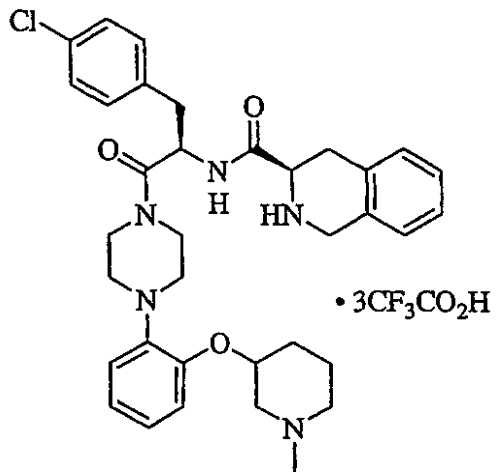
【０１９７】

実施例３

カップリング手順３

［３Ｒ，３（１Ｒ）］－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－カルボン酸（１－（４－クロロ－ベンジル）－２－｛４－［２－（１－メチル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－イル｝－２－オキソ－エチル）－アミド３トリフルオロ酢酸塩

【化１６１】



ステップ１：１－［２－（１－メチル－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン（０．２０ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（３０ｍＬ）に取り、ＨＯＢＴ（０．１０ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、３－［１－カルボキシ－２－（４－クロロ－フェニル）－エチルカルバモイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３７ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、および１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（０．１７ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を室温で約３０分間撹拌した。沈殿をろ去し、溶液を酢酸エチル（４００ｍＬ）で希釈し、水（６０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(６０ｍＬ）および食塩水（６０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５％メタノール／酢酸エチル）で精製した。

ステップ２：得られた生成物を塩化メチレン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。混合物を約２時間撹拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣を調製用ＨＰＬＣで精製して、最終化合物（０．８０ｇ、１０％）を白色固体で得た。

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.24-7.47 (m, 8H), 6.88-7.18 (m, 4H), 5.17-5.30 (m, 1H), 4.40-4.51 (s, 2H), 4.17-4.30 (m, 1H), 3.57-3.83 (m, 5H), 3.38-3.55 (m, 3H), 2.95-3.18(m, 7H), 2.92 (s, 3H), 1.63-1.85 (m, 6H).

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６１６［$C_{35}H_{42}ClN_5O_3$＋Ｈ］$^+$

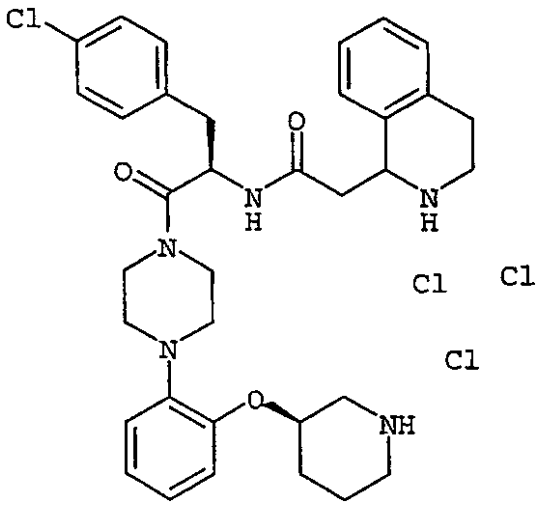
【０１９８】

実施例４

カップリング手順４

Ｎ－（１－（４Ｄ－クロロ－ベンジル）－２－オキソ－２－｛４－［２－Ｒ－（ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－イル｝－エチル）－２－（１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－１－イル）－アセトアミド３塩酸塩

【化１６２】



ステップ１：１－［２－（１－Ｂｏｃ－Ｒ－ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニルピペラジン（３．９１ｇ、１０．８２ｍｍｏｌ、１ｅｑ．）、ＨＯＢＴ（１．４６ｇ、１０．８２ｍｍｏｌ、１ｅｑ．）、ＤＩＰＥＡ（５．６７ｍＬ、１０．８２ｍｍｏｌ、１ｅｑ．）およびＦＭＯＣ　Ｄ－Ｃｌ　Ｐｈｅ（４．５７ｇ、１０．８２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１８０ｍＬ）およびＤＭＦ（２０ｍＬ）中で混合した。ＥＤＣ（２．０８ｇ、１０．８２ｍｍｏｌ、１ｅｑ．）を加え、混合物を室温で約１６時間撹拌した。混合物を濃縮して黄色泡状物とした。シリカゲルクロマトグラフィーにより、灰白色泡状物（６．６８ｇ、８０％）を得た。

ＭＳ実測値：７６５．２　Ｍ＋１

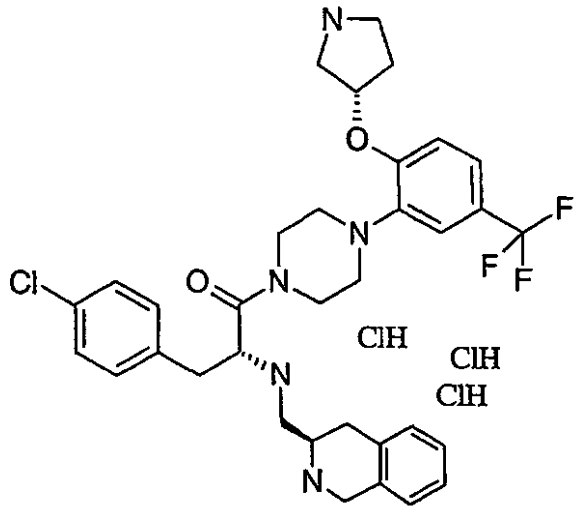
ステップ２：ステップ１からの材料（６．６２ｇ、８．６５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３００ｍＬ）に溶解し、ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ溶液１７．３ｍＬ、１７．３ｍｍｏｌ）を０℃で撹拌しながら加えた。混合物を約１時間撹拌し、濃縮して、粘稠油状物とした。材料を酢酸エチル（２００ｍＬ）に溶解し、水（２×２００ｍＬ）で洗浄した。有機分画を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、２－アミノ－３Ｄ－（４－クロロ－フェニル）－１－｛４－［２Ｒ－（ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－イル｝－プロパン－１－オン（４．５ｇ、９７％）を黄色泡状物で得た。

ＭＳ実測値　５４３．２　Ｍ＋１

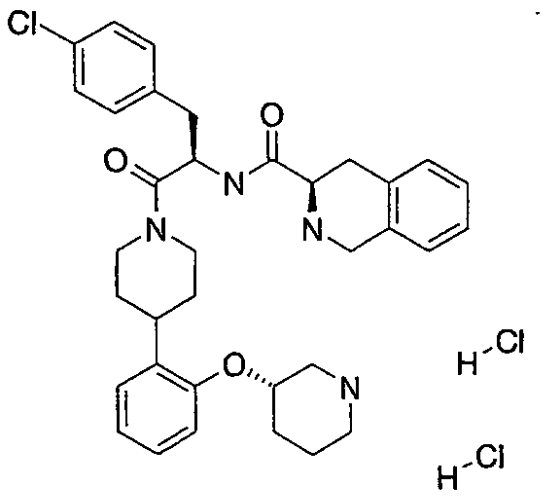
ステップ３：ステップ２からの化合物（１３０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、１－カルボメチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ．）、ＨＯＢＴ（３８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ．）、ＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ、３．０ｅｑ．）、CH_2Cl_2（４ｍＬ）およびＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液に、ＥＤＣ（４８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ．）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥し、ろ過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2　１０ｇ、４０ｍＬ／分、２５分間で０から１０％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2の直線勾配、および１０％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2を７分間）で精製して、ｂｏｃ保護された標記化合物（１６８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、９８％）を得た。

ステップ４：ｂｏｃ保護された標記化合物（１５５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（２ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）およびＤＭＳ（０．２５ｍＬ）を加えた。混合

物を室温で約２時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＳＣＸ（１０ｇ）イオン交換クロマトグラフィーを用いて精製し、最終化合物（１２１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、８８％）を得、これを１．０Ｍ　ＨＣｌ／Ｅｔ$_2$Ｏを加えて塩化物に変換した。
ＨＲＭＳ（電子スプレー）Ｃ$_{35}$Ｈ$_{43}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｃｌ計算値：６１６．３０５４。実測値：６１６．３０７３。
【０１９９】
実施例５
カップリング手順５
３－Ｄ－（４－クロロ－フェニル）－１－｛４－［５－トリフルオロメチル－２－Ｓ－（ピロリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－イル｝２－Ｄ－［（１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－イルメチル）－アミノ］－プロパン－１－オン３ＨＣｌ塩
【化１６３】



ステップ１：２－［（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－イルメチル）－アミノ］－３－（４－クロロ－フェニル）－プロピオン酸リチウム（３５９ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ．）、３－（２－ピペラジン－１－イル－トリフルオロメチル－フェノキシ）－Ｓ－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２７５ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、ＤＩＰＥＡ（０．５６７ｍＬ、３．３ｍｍｏｌ、５ｅｑ．）、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１８ｍＬ）、ＨＯＢＴ（１０７ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ．）、およびＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液に、ＥＤＣ（１５１ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ．）を加えた。溶液を室温で約１６時間撹拌し、次いで濃縮して油状物とした。
ステップ２：残渣をＤＣＭ／ＴＦＡ（１／１、１０ｍＬ）に取り、室温で約１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＳＣＸイオン交換クロマトグラフィーで遊離塩基とした。生成物を含む分画を濃縮して、油状残渣を得た。シリカゲルクロマトグラフィーの後、過剰のＨＣｌ／ジエチルエーテルを加えることにより、最終化合物（３９５ｍｇ、８４％）を灰白色固体で得た。ＭＳ実測値６４３．３
【０２００】
実施例６
カップリング手順６
１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－Ｄ－カルボン酸（１－Ｄ－（４－クロロ－ベンジル）２－オキソ－２－Ｓ－｛４－［２－ＮＨ－（ピペリジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピペラジン－１－イル｝－エチル）－アミド２ＨＣｌ塩
【化１６４】



ステップ１：３－［１－カルボキシ－２－（４－クロロ－フェニル）－エチルカルバモイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６９３ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ．）、２，２，２－トリフルオロ－１－［３－（２－Ｓ－ピペリジン－４－イル－フェノキシ）－ピペリジン－１－イル］－エタノン（４８９ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、ＤＩＰＥＡ（０．７９ｍＬ、４．５２ｍｍｏｌ、３．３ｅｑ．）およびCH_2Cl_2（１０ｍＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（５７４ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ．）を加えた。溶液を室温で約１６時間撹拌し、濃縮して油状物とした。フラッシュクロマトグラフィーで精製して、油状残渣を得た。

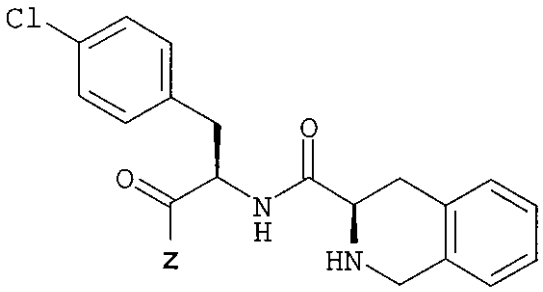
ステップ２：残渣を７Ｎ　NH_3／ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）に取り、室温で約１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をＴＦＡ／ＤＣＭ（１／１、１５ｍＬ）に溶解し、室温で約１２時間撹拌した。残渣をＳＣＸイオン交換クロマトグラフィーで遊離塩基とした。生成物を含む分画を濃縮して、油状残渣を得た。シリカゲルクロマトグラフィーの後、過剰のＨＣｌ／ジエチルエーテルを加えることにより、最終化合物（３５８ｍｇ、５３％）を灰白色固体で得た。ＭＳ実測値６０１．１

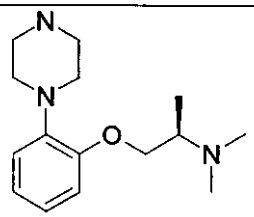
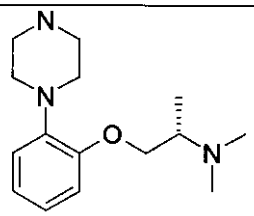
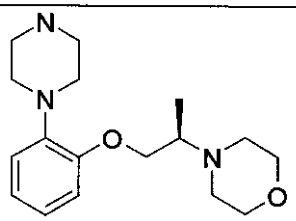
【０２０１】

実施例７～４８

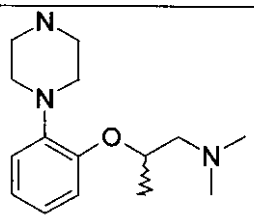
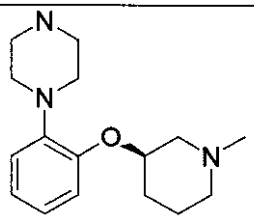
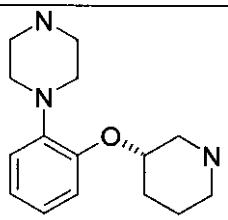
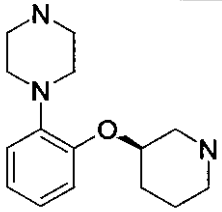
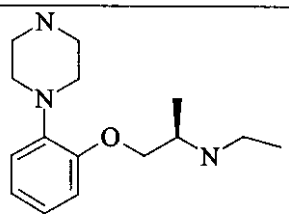
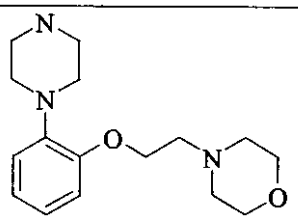
実施例７～４８を、手順１～６（実施例１～６）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当なＡドメインピペラジンから製造する。

【化１６５】

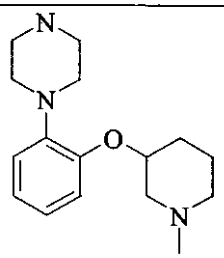
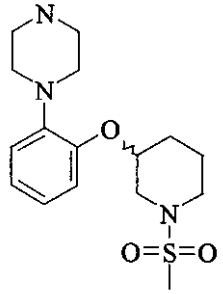
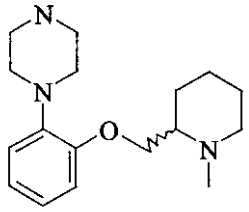
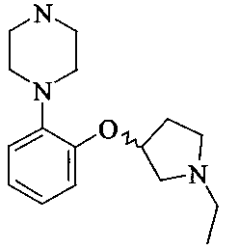
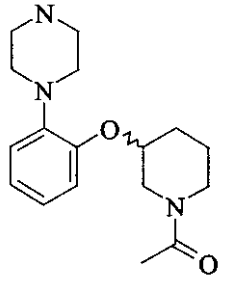


実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
7		2	604.3 (M+H)
8		2	604.3 (M+H)
9		2	646.3 (M+H)

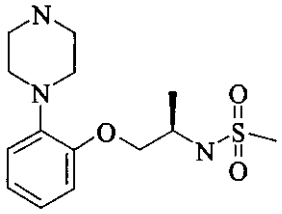
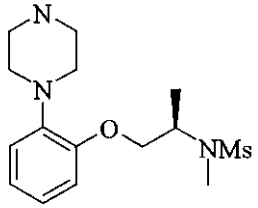
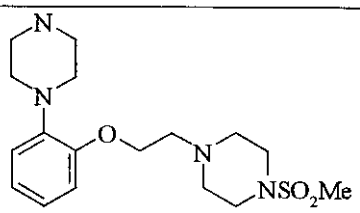
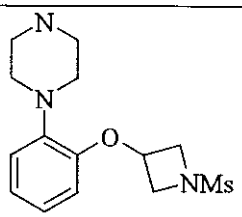
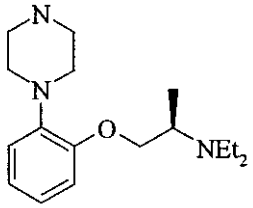
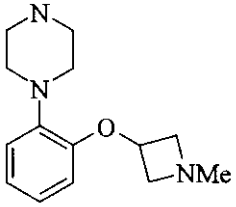
【化１６６】

実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
10		2	604.3 (M+H)
11		2	616.3 M+H)
12		5	602.3 (M+H)
13		5	602.3 (M+H)
14		1	604.3 (M+H)
15		2	632.0 (M+H)

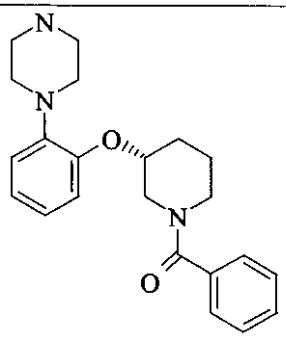
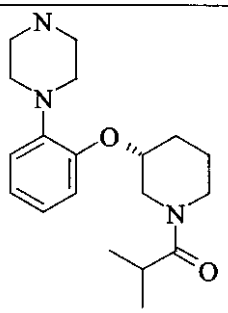
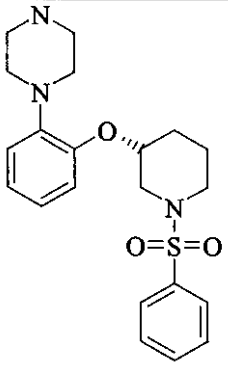
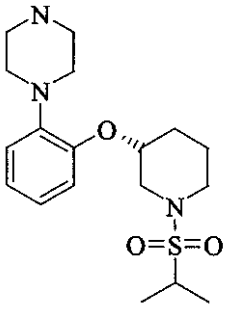
【化１６７】

実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
16		3	616.0 (M+H)
17		2	680.0 (M+H)
18		2	630.0 (M+H)
19		2	616.0 (M+H)
20		2	644.0 (M+H)

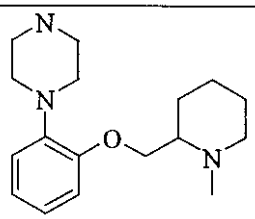
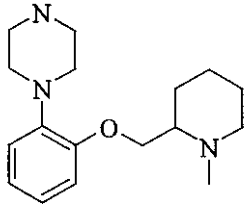
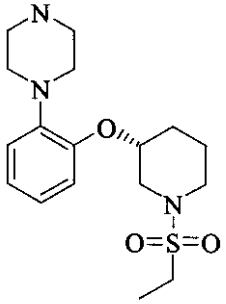
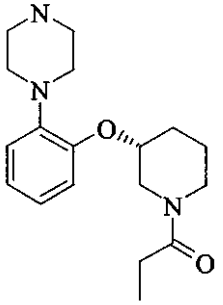
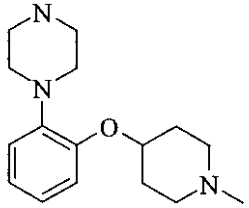
【化１６８】

実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
21		2	655.0 (M+H)
22		2	668.0 (M+H)
23		2	709.0 (M+H)
24		2	652.0 (M+H)
25		2	632.0 (M+H)
26		2	588.0 (M+H)

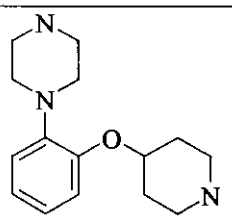
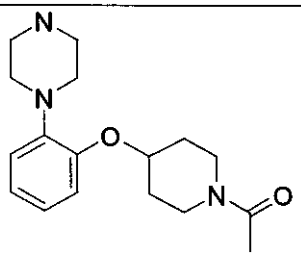
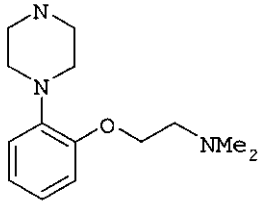
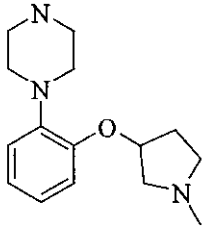
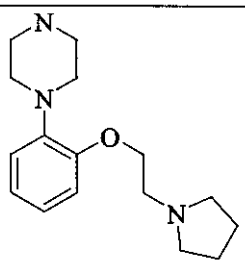
【化１６９】

実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
27		2	706.0 (M+H)
28		2	672.0 (M+H)
29		2	742.0 (M+H)
30		2	708.0 (M+H)

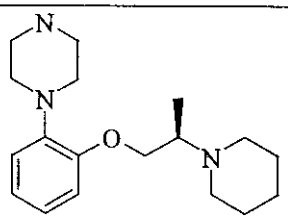
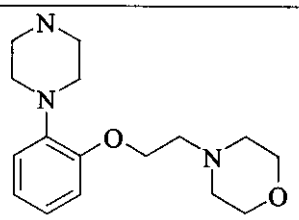
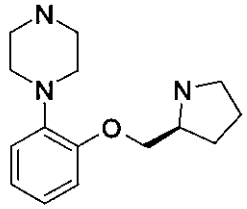
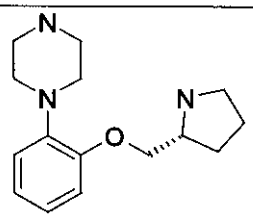
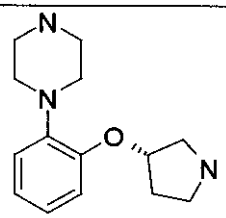
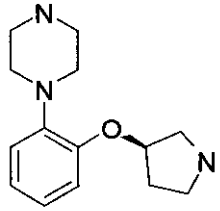
【化１７０】

実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
31		2	630.0 (M+H)
32		2	630.0 (M+H)
33		2	694.0 (M+H)
34		2	658.0 (M+H)
35		2	616.0 (M+H)

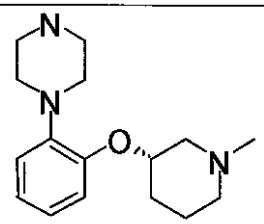
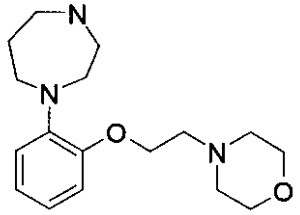
【化１７１】

実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
36		5	602.0 (M+H)
37		2	644.0 (M+H)
38		2	590.3 (M+H)
39		2	602.0 (M+H)
40		2	617.0 (M+H)

【化１７２】

実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
41		2	644.0 (M+H)
42		2	630.3 (M+H)
43		2	602.3 (M+H)
44		2	602.3 (M+H)
45		5	588.3 (M+H)
46		5	588.3 (M+H)

【化１７３】

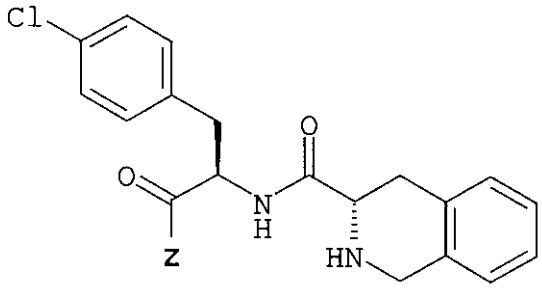
実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
47		2	616.3 (M+H)
48		2	646.3 (M+H)

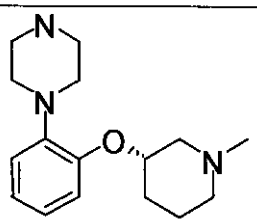
【０２０２】

実施例４９～５０

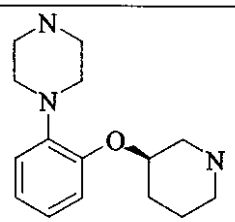
実施例４９～５０の化合物を、手順１～６（実施例１～６）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当なＡドメインピペラジンから製造する。

【化１７４】



実施例	Z	カップリング手順	MS (M+H)
49		1	616.3

【化１７５】

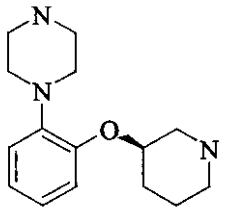
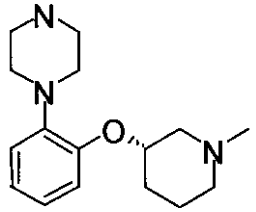
実施例	Z	カップリング手順	MS (M+H)
50		4	602.3

【０２０３】

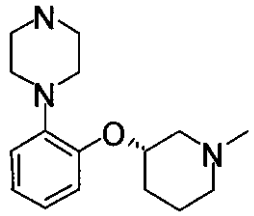
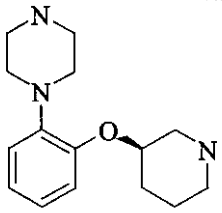
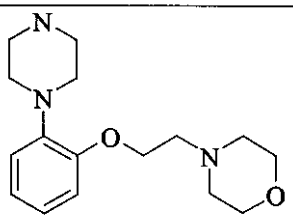
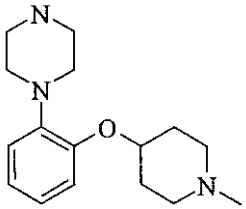
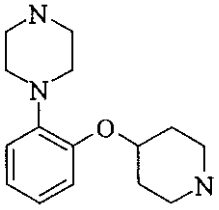
実施例５１～５７

実施例５１～５７を、手順１～６（実施例１～６）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当なＡドメインピペラジンから製造する。

【化１７６】

実施例	Z	カップリング手順	MS (M+H)
51		5	630.3
52		2	644.3

【化１７７】

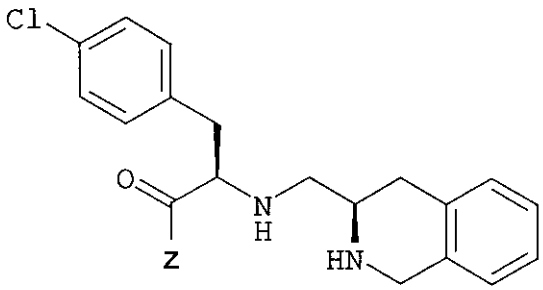
実施例	Z	カップリング手順	MS (M+H)
53		2	644.3
54		5	630.3
55		5	682.3
56		2	643.3
57		5	630.3

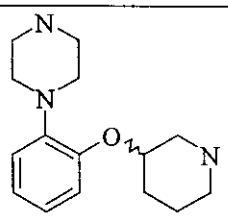
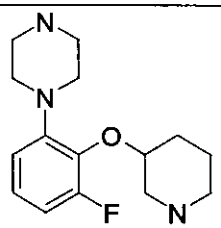
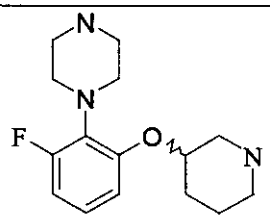
【０２０４】

実施例５８～６６

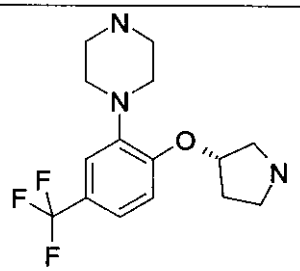
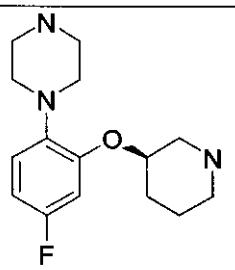
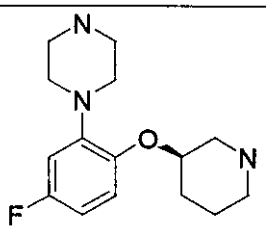
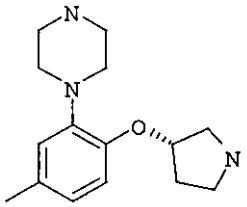
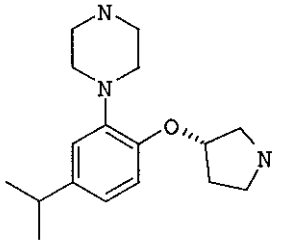
実施例５８～６６を、手順５（実施例５）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当なＡドメインピペラジンから製造する。

【化１７８】

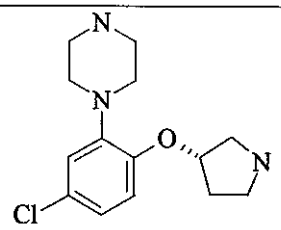


実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
58		5	588.3 (M+H)
59		5	606.3 (M+H)
60		5	606.3 (M+H)

【化１７９】

実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
61		5	642.3 (M+H)
62		5	606.3 (M+H)
63		5	606.3 (M+H)
64		5	588.3 (M+H)
65		5	616.3 (M+H)

【化１８０】

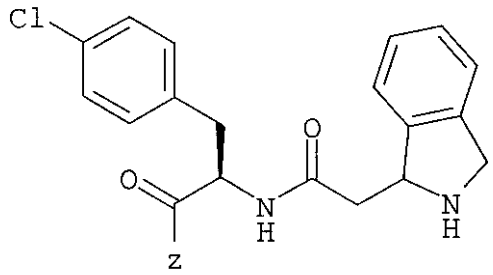
実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
66		5	608.3 (M+H)

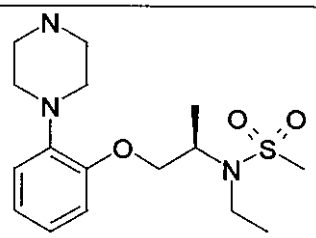
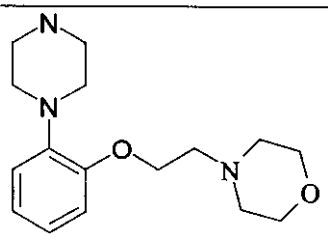
【０２０５】

実施例６７～８５

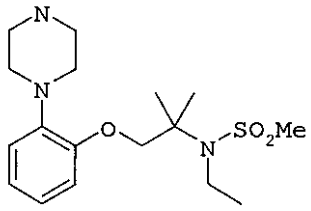
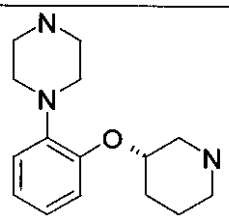
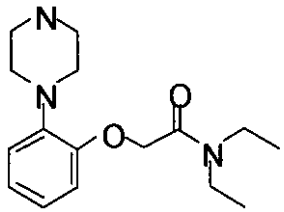
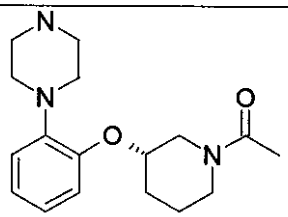
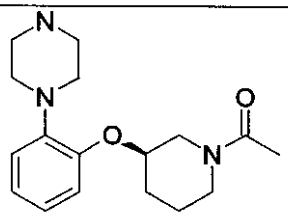
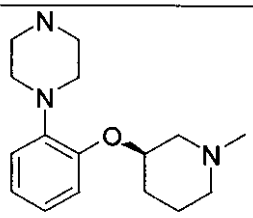
実施例６７～８５を、手順１～６（実施例１～６）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当なＡドメインピペラジンから製造する。

【化１８１】

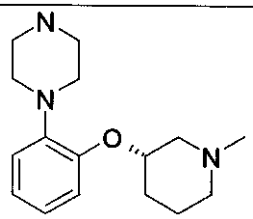
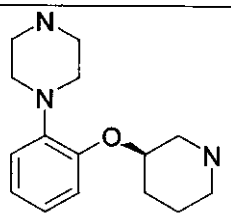
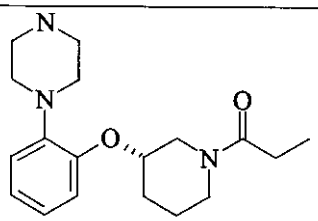
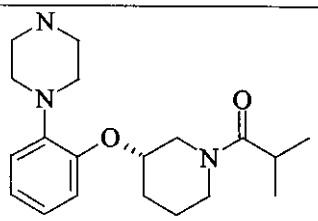
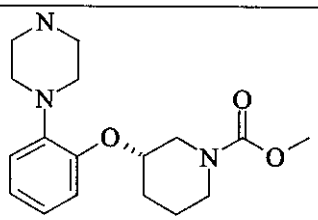
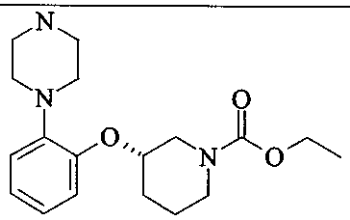


実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
67		1	682.3 (M+H)
68		1	633.0 (M+H)

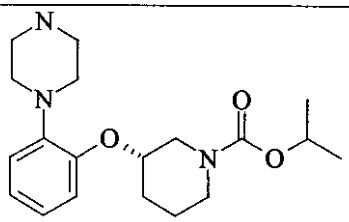
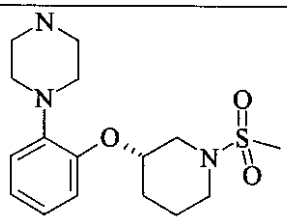
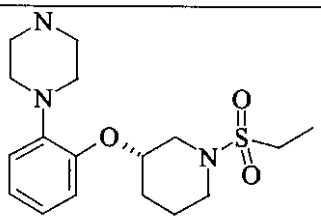
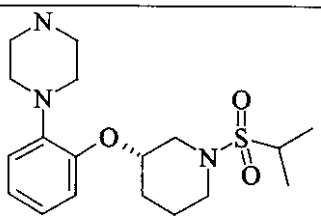
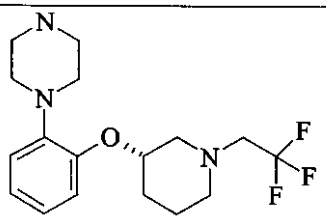
【化１８２】

実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
69		1	696.3 (M+H)
70		5	602.4 (M+H)
71		2	632.2 (M+H)
72		2	644.3 (M+H)
73		2	644.3 (M+H)
74		2	308.7 (M+2H)/2

【化１８３】

実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
75		1	638.3 (M+H)
76		4	602.3 (M+H)
77		2	658.5 (M+H)
78		2	672.4 (M+H)
79		2	660.3 (M+H)
80		2	674.3 (M+H)

【化１８４】

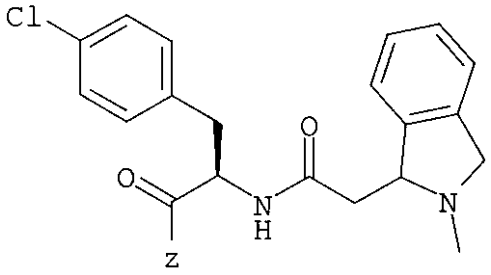
実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
81		2	688.3 (M+H)
82		2	680.3 (M+H)
83		2	694.3 (M+H)
84		2	708.3 (M+H)
85		2	684.3 (M+H)

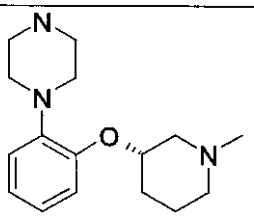
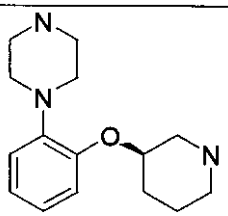
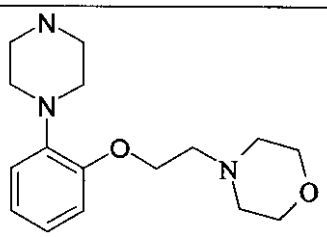
【０２０６】

実施例８６～８８

実施例８６～８８を、手順１～６（実施例１～６）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当なＡドメインピペラジンから製造する。

【化１８５】



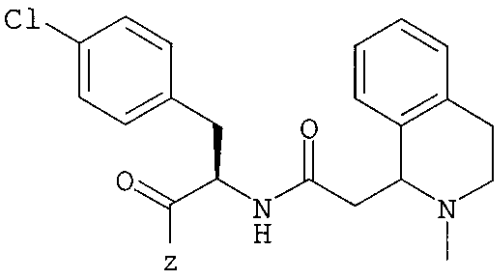
実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
86		1	630.3 (M+H)
87		4	616.3 (M+H)
88		1	646.4 (M+H)

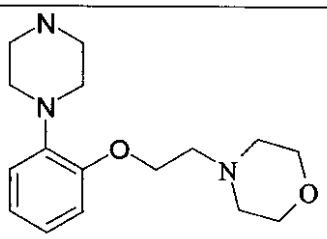
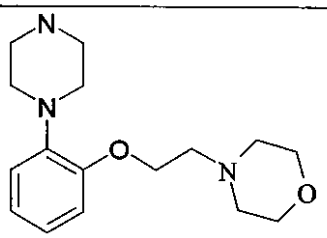
【０２０７】

実施例８９～９０

実施例８９～９０を、カップリング手順１（実施例１）に記載のものと実質的に同様の手順に従って、適当なＡドメインピペラジンから製造する。

【化１８６】



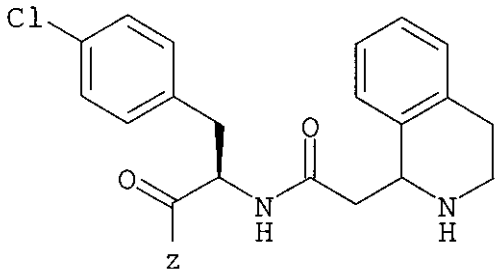
実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
89		1	660 (M+H)
90		1	660 (M+H)

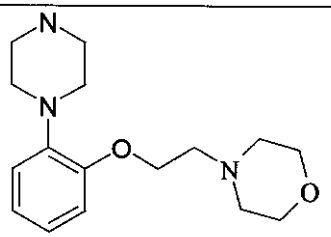
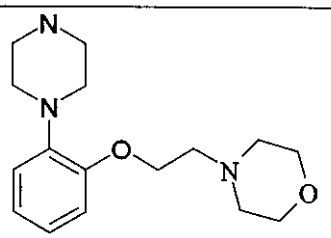
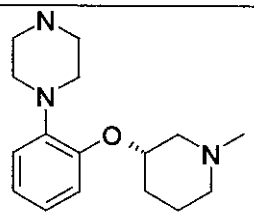
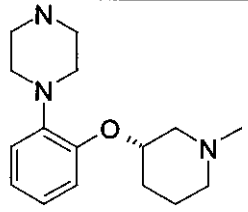
【０２０８】

実施例９１～９８

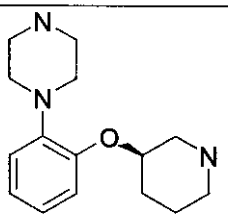
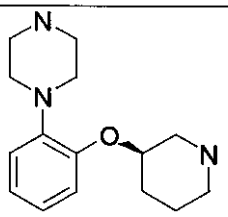
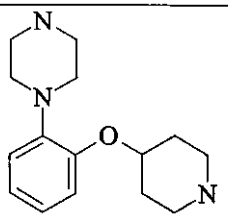
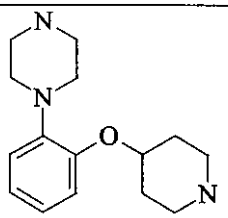
実施例９１～９８を、カップリング手順１～６（実施例１～６）に記載のものと実質的に同様の手順に従って、適当なＡドメインピペラジンから製造する。

【化１８７】



実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
91		1	646.4 (M+H)
92		1	646.4 (M+H)
93		1	652.3 (M+H)
94		1	630.3 (M+H)

【化１８８】

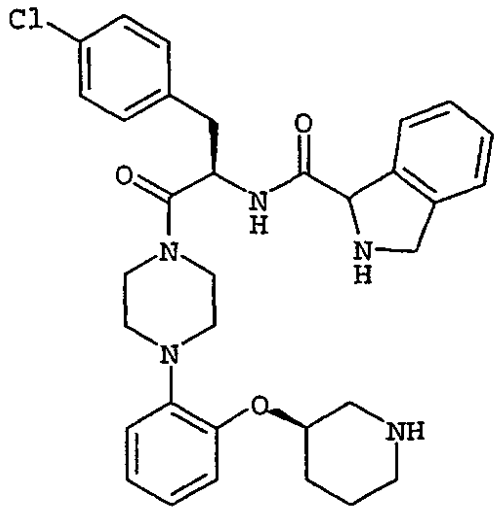
実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
95		4	616.3 (M+H)
96		4	616.3 (M+H)
97		5	616.2
98		5	616.2

【０２０９】

実施例９９

実施例９９を、カップリング手順５（実施例５）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当に置換されたＡドメインピペラジンから製造する。

【化１８９】



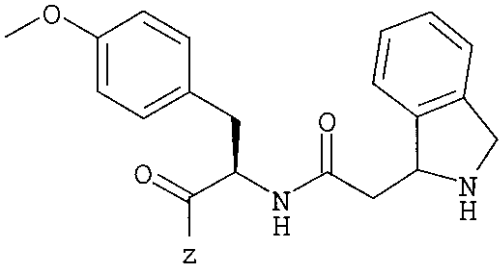
実測値ＨＲＭＳ（電子スプレー）：５８８．２７６３（Ｍ＋Ｈ）

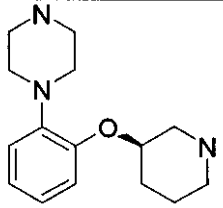
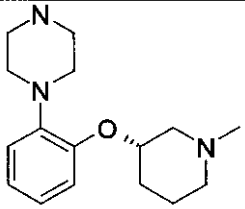
【０２１０】

実施例１００～１０１

実施例１００～１０２を、カップリング手順１～６（実施例１～６）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当に置換されたＡドメインピペラジンから製造する。

【化１９０】



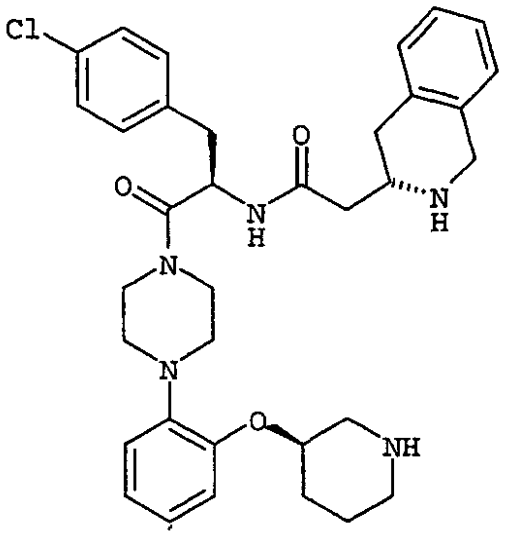
実施例	Z	カップリング手順	Found HRMS (electrospray)
100		5	598.3412 (M+H)
101		2	612.3570(M+H)

【０２１１】

実施例１０２

実施例１０３を、カップリング手順５（実施例５）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当に置換されたＡドメインピペラジンから製造する。

【化１９１】



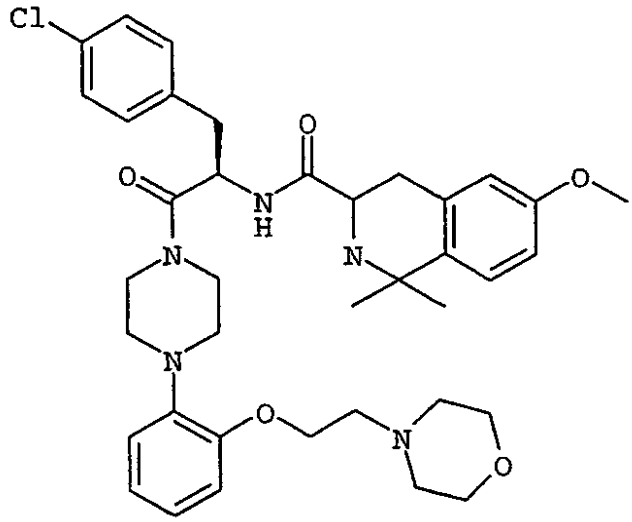
実測値ＨＲＭＳ（電子スプレー）：６１６．３０３７（Ｍ＋Ｈ）

【０２１２】

実施例１０３

実施例１０３を、カップリング手順１（実施例１）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当に置換されたＡドメインピペラジンから製造する。

【化１９２】



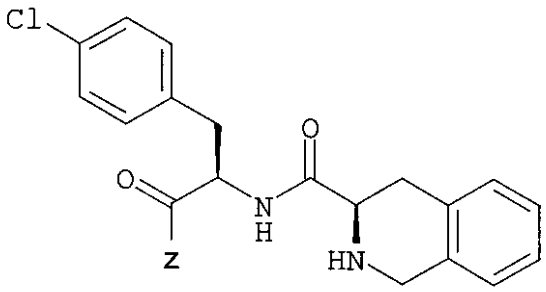
実測値ＨＲＭＳ（電子スプレー）：５８８．３２５３（Ｍ＋Ｈ）

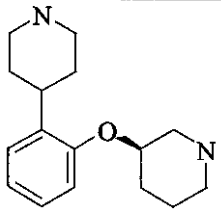
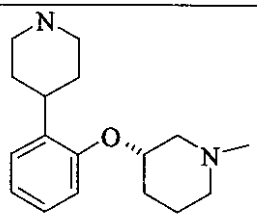
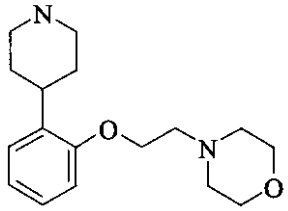
【０２１３】

実施例１０４～１０７

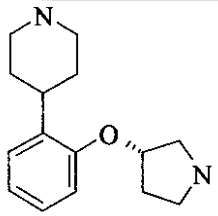
実施例１０４～１０７を、カップリング手順１～６（実施例１～６）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当に置換されたＡドメインピペラジンから製造する。

【化１９３】



実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
104		6	601.3 (M+H)
105		2	615.3 (M+H)
106		2	631.3 (M+H)

【化１９４】

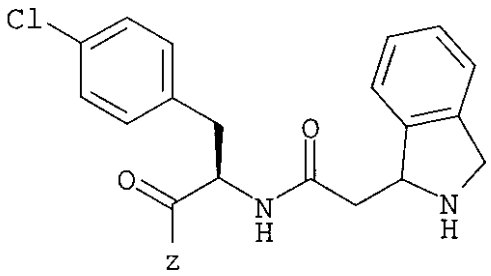
実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
107		6	587.3 (M+H)

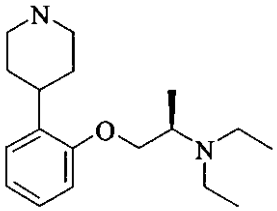
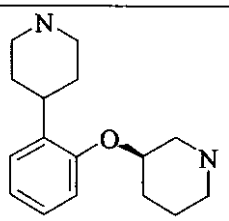
【０２１４】

実施例１０８～１０９

実施例１０８～１０９を、カップリング手順１～６（実施例１～６）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当に置換されたＡドメインピペラジンから製造する。

【化１９５】



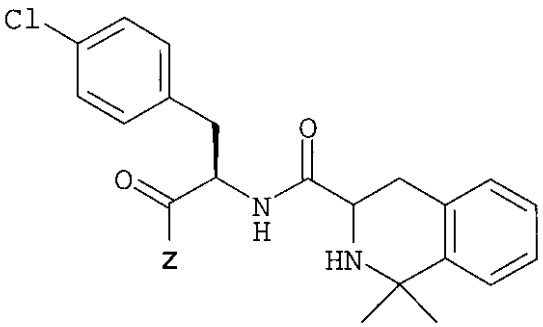
実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
108		2	631.3 (M+H)
109		6	601.2 (M+H)

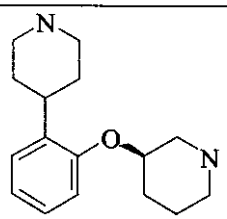
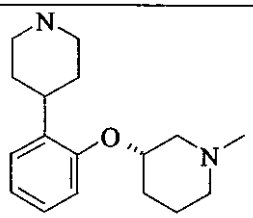
【０２１５】

実施例１１０～１１１

実施例１１０～１１１を、カップリング手順１～６（実施例１～６）に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当に置換されたＡドメインピペラジンから製造する。

【化１９６】



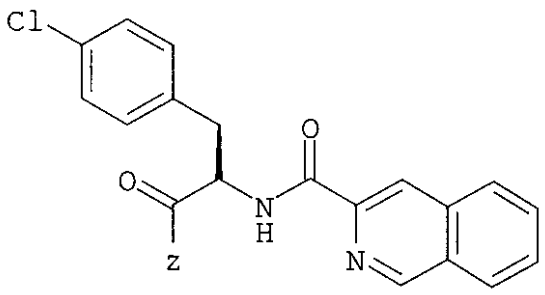
実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
110		6	629.3 (M+H)
111		2	643.2 (M+H)

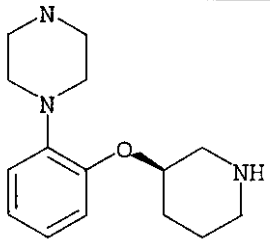
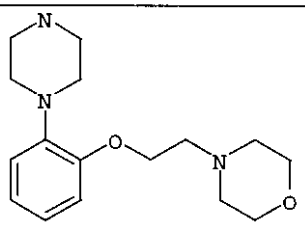
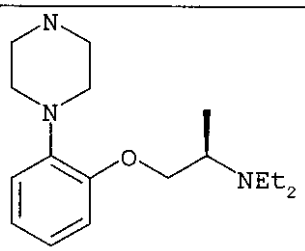
【０２１６】

実施例１１２～１１５

実施例１１２～１１５の化合物を、カップリング手順１～５に記載のものと実質的に同様のカップリング手順に従って、適当に置換されたＡドメインピペラジンから製造する。

【化１９７】



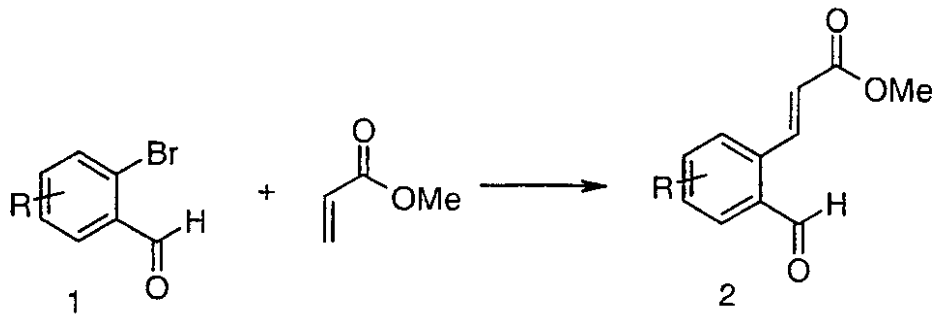
実施例	Z	カップリング手順	MS (ESI)
112		4	598.3 (M+H)
113		1	628.6 (M+H)
114		2	628.1 (M+H)

【０２１７】

新規Ｃドメイン部分の製造

Ｈｅｃｋカップリング：

【化１９８】



1a R=H
1b R= 5-OMe
1c R= 4,5-OMe
1d R= 5-NO_2

2a R=H
2b R= 5-OMe
2c R= 4,5-OMe
2d R= 5-NO_2

【０２１８】
ＰＰ１の製造
２－ブロモベンズアルデヒド（１ａ）のアクリル酸メチルとのＨｅｃｋカップリング（触媒としてＰｄ（ＯＡｃ）$_2$／ＰＰｈ$_3$）による化合物（２ａ）の合成：２－ブロモベンズアルデヒド（１ａ）（２４．５ｇ、１３２ｍｍｏｌ）、アクリル酸メチル（１７．９ｍＬ、１９９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（５９０ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ、２ｍｏｌ％）、ＰＰｈ$_3$（１．３９ｇ、５．３０ｍｍｏｌ、４ｍｏｌ％）およびＥｔ$_3$Ｎ（４６ｍＬ、３３１ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１５時間撹拌した。反応実施後、大量の黄色固体が生じた。混合物を室温まで冷却し、Ｈ$_2$Ｏ（２００ｍＬ）と混合した。有機固体をろ過により回収し、次いでシリカゲルプラグ（２５ｇ）（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン１：１）にかけて、暗黄色固体を得た。この固体を結晶化（下層１００ｍＬ　ＥｔＯＡｃ、上層１２０ｍＬヘキサン）して精製し、２ａの第一収量（１７．５７ｇ、７０％）（ＮＭＲにより純度１００％）および第二収量（５．２３ｇ、２１％）（ＮＭＲで９５％）を得た。
【０２１９】
ＰＰ２の製造
２－ブロモベンズアルデヒド（１ａ）のアクリル酸メチル（Ｒ＝Ｈ）とのＨｅｃｋカップリング（触媒としてＰｄ（ＯＡｃ）$_2$／Ｐ（Ｏ－トリル）$_3$）による化合物（２ａ）の合成：化合物１ａ（９．９９８ｇ、５４．０４ｍｍｏｌ）を室温でトルエン（２０ｍＬ）に溶解した。アクリル酸メチル（５．９９６ｇ、６９．６５ｍｍｏｌ、１．２９ｅｑ．）、ＮＥｔ$_3$（１５ｍＬ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$およびＰ（Ｏ－トリル）$_3$を連続して加え、混合物を還流下で撹拌した。２時間後、反応混合物を室温に戻した。次いで、沈殿した黄色の触媒をろ去した。触媒をトルエン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮乾固した。油状残渣を週末の間減圧下で乾燥し、粗製固体（１１．４４９ｇ）を得た。この固体をイソプロパノール（２５ｍＬ）に取り、室温で終夜撹拌した。次いで、沈殿をろ過し、イソプロパノール（５ｍＬ）で洗浄した。湿ったケーク（８．２４０ｇ）を室温で終夜乾燥し、高純度の２－カルボキシアルデヒド－メチル－シンナメートを７４％の収率で得た（７．６２７ｇ、４０．１ｍｍｏｌ）。
【０２２０】
ＰＰ３の製造
２ｂ（Ｒ＝５－ＯＭｅ）を生成するための１ｂのアクリル酸メチルとのＨｅｃｋカップリング：２－ブロモ－５－メトキシベンズアルデヒド（１ｂ）（４．５ｇ、２０．９ｍｍｏｌ、Aldrich）、アクリル酸メチル（２．７ｇ、１．５ｅｑ、２．８３ｍＬ）、Ｅｔ$_3$Ｎ（７．４ｇ、３．５ｅｑ、１０．２ｍＬ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（９３ｍｇ、０．０２ｅｑ）、およびＰ（Ｏ－Ｔｏｌ）$_3$の混合物を８０℃で２～３日加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および食塩水（５０ｍＬ）の間で分配した。水相をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を食塩水（１×５０ｍＬ）で洗

浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、濃縮して、黄褐色油状物（５．０１ｇ、１０９％）を得た。この粗製油状物を熱溶媒Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ／１５ｍＬ）中で精製し、２ｂを淡黄色固体で得た（３．５ｇ、７６％）。

【０２２１】

ＰＰ４の製造

２ｃ（Ｒ＝４，５－ＯＭｅ）を生成するための１ｃのアクリル酸メチルとのＨｅｃｋカップリング：１ｃ（９０６ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）のトルエン（２ｍＬ）溶液に、$Pd(OAc)_2$（１７ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ、２ｍｏｌ％）、$P(O-トリル)_3$（４５ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、４ｍｏｌ％）、アクリル酸メチル（０．５ｍＬ、５．５５ｍｍｏｌ）およびEt_3N（１．５ｍＬ、１１．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で２１時間撹拌し、室温まで冷却し、H_2O（４０ｍＬ）と混合した。有機化合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出し、食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、１ｃ（４６６ｍｇ、４７％）を回収し、続いて２ｃ（４，５－ＯＭｅ）（４５０ｍｇ、４９％）を得た。

【０２２２】

ＰＰ５の製造

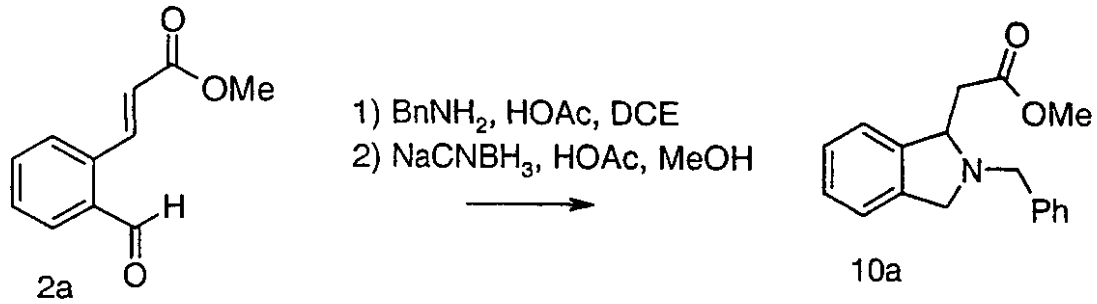
２ｄ（Ｒ＝５－NO_2）を生成するための１ｄおよびアクリル酸メチルのＨｅｃｋカップリング：手順は２ｃの手順と同じで、精製後に２ｄを８２％で得た。

【０２２３】

ＰＰ６の製造

還元的アミノ化

【化１９９】

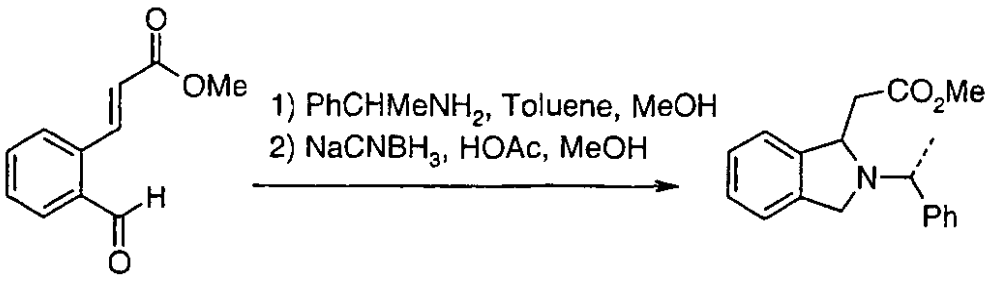


イソインドリン（１０ａ）を生成するための（２ａ）のベンジルアミンによる還元的アミノ化。２ａ（１１．２７ｇ、５９．２ｍｍｏｌ）の$ClCH_2CH_2Cl$（６０ｍＬ）溶液に、$BnNH_2$（６．４７ｍＬ、５９．２ｍｍｏｌ）と、続いてＨＯＡｃ（５．１ｍＬ、８９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、$NaCNBH_3$（５．５８ｇ、８８．８ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（３０ｍＬ）を前記溶液に加えた。得られた混合物を室温でさらに２時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$溶液（１５０ｍＬ）で反応停止した。混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を食塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮して、１０ａの粗生成物（１５．３ｇ）を得、これを次の水素化分解に供した。

【０２２４】

ＰＰ７の製造

【化２００】



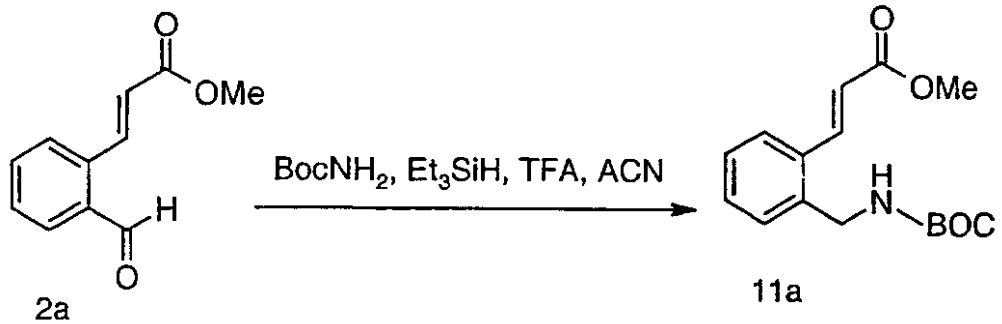
2a 10b

ＮａＢＨ$_3$ＣＮを用いた環化イソインドリン生成物を標的とする２－カルボキシアルデヒド－メチル－シンナメートからのワンポットプロセス。２－カルボキシアルデヒド－メチル－シンナメート２ａ（３．２５４ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ：ＰｈＣＨ$_3$（１：１）混合物（２０ｍＬ）に室温で溶解した。Ｒ－（＋）－フェネチルアミン（２．０７３ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）を加え、溶液を２時間加熱還流した。プロセス制御中のＨＰＬＣにより、イミン生成が完了したことが示された。次いで、ＡｃＯＨ（２．０５５ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ$_3$ＣＮ（２．１５ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）を、反応混合物を水浴で冷却しながら室温で連続して加えた。反応混合物を終夜ポスト撹拌（post-agitated）した。水（１０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）および３７％ＨＣｌ（２．８ｍＬ）を連続して加え、有機層を抽出した。水層をＰｈＣＨ$_3$（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで、水層を５Ｎ　ＮａＯＨ（２０ｍＬ）で塩基性とし、ＭｅＯＨを濃縮して、ＭｅＯＨを部分的に除去した。ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）による抽出を行った。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、油状残渣を減圧下、室温で終夜乾燥し、標的の環化イソインドリン生成物１０ｂを９２％の収率で得た（４．６４２ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）。ＨＰＬＣの面積％により、二つのジアステレオマーが５５：４５の比で生成したことが判明した。^{1}Ｈ　ＮＭＲでフェネチル置換基のメチル基を積分することにより、この結果が確認された。
注意：ＨｅｃｋまたはＨｅｃｋ型カップリングはトルエン中、わずかに過剰のアクリル酸メチルと共に実施し、これを蒸留により除去した後、ＭｅＯＨおよびＲ－（＋）－フェネチルアミンを加えた。

【０２２５】

ＰＰ８の製造

【化２０１】



2a 11a

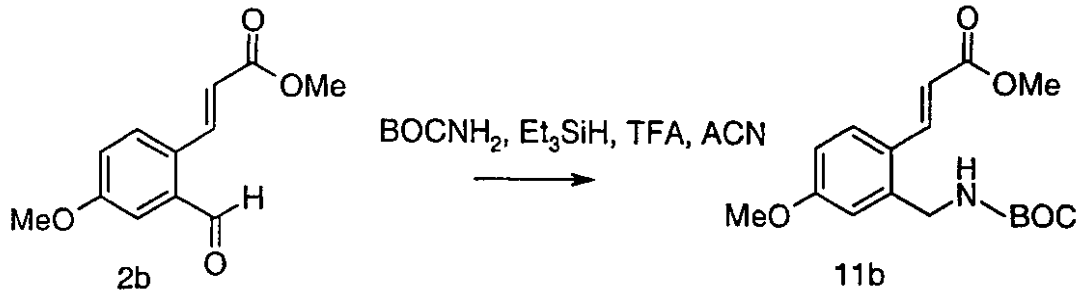
（１１ａ）を生成するための（２ａ）のカルバミン酸ｔ－ブチルによる還元的アミノ化：アルデヒド２ａ（２３８ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）のＣＨ$_3$ＣＮ（８ｍＬ）溶液に、カルバミン酸ｔ－ブチル（４３９ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）と、続いてトリエチルシラン（０．６ｍＬ、３．７５ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（０．１９ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２０ｍＬ）で反応停止し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／Ｅｔ

ＯＡｃ３：１）で精製して、１１ａ（３１７ｍｇ、８７％）を得た。

【０２２６】

ＰＰ９の製造

【化２０２】

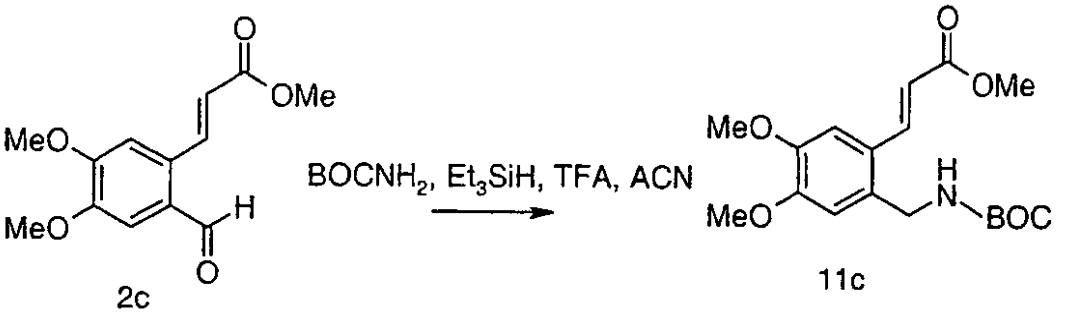


１１ｂを生成するための２ｂのカルバミン酸ｔ－ブチルによる還元的アミノ化：アセトニトリル（１５ｍＬ）中、アルデヒド２ｂ（６００ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）、Et_3SiH（９５５ｍｇ、３ｅｑ、１．３１ｍＬ）、ＴＦＡ（６２０ｍｇ、２ｅｑ、４２０ｕＬ）、カルバミン酸ｔ－ブチル（９８０ｍｇ、３ｅｑ）の混合物を室温で２日間撹拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、粗製残渣をフラッシュカラム（SiO_2　１００ｇ、Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ７：１から６：１）で精製した。所望の生成物１１ｂ（３０７ｍｇ、３５％）を得た。１９５ｍｇの生成物はアルデヒドＳＭ（２２％）が混入していた。

【０２２７】

ＰＰ１０の製造

【化２０３】

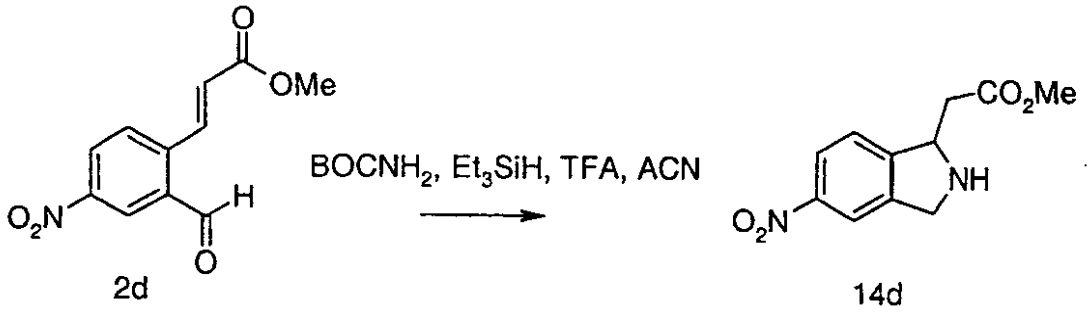


（１１ｃ）を生成するための（２ｃ）のカルバミン酸ｔ－ブチルによる還元的アミノ化：アルデヒド２ｃ（４１１ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）のCH_3CN（１０ｍＬ）溶液に、カルバミン酸ｔ－ブチル（５８０ｍｇ、４．９３ｍｍｏｌ）と、続いてトリエチルシラン（０．８ｍＬ、４．９３ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（０．２５ｍＬ、３．２８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）で反応停止し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ３：１、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ１：１）で精製して、１１ｃ（５３５ｍｇ、９３％）を得た

【０２２８】

ＰＰ１１の製造

【化２０４】



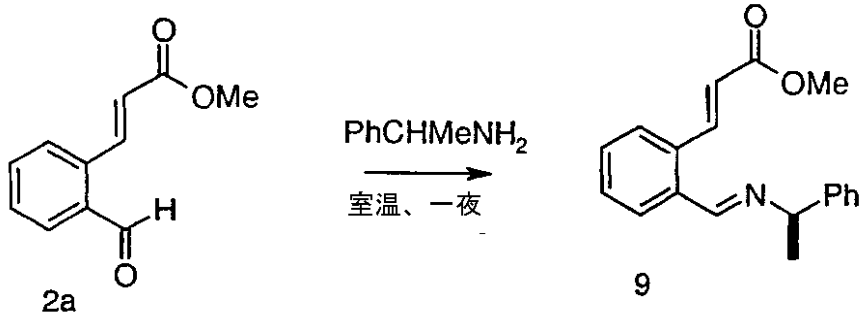
２ｄ（１．０２ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2／CH_3CN（１：１、２４ｍＬ）溶液に、$BocNH_2$（１．５ｇ、１３．０２ｍｍｏｌ）、Et_3SiH（２．１ｍＬ、１３．０２ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（０．６７ｍＬ、８．６７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で７時間撹拌した。反応中に沈殿が生じた。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）で反応停止し、CH_2Cl_2（４０ｍＬ）で希釈した。有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ３：１、次いでCH_2Cl_2／ＥｔＯＡｃ１０：１）で精製して、まだ$BocNH_2$を含む黄色固体（２．０８ｇ）を得た。この生成物は所望のＢｏｃ－カルバメート１４ｃではない。ＬＣ－ＭＳの結果より、生成物はシッフ塩基中間体であることが判明した。

CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の前記生成物（４２０ｍｇ）に、Et_3SiH（１ｍＬ）およびＴＦＡ（０．４ｍＬ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、ＮＭＲ用に少量の試料を回収した。ＮＭＲ分析により、出発原料は消費され、生成物は１４ｃであることが明らかとなった。次いで、前記混合物にＴＦＡ（０．７ｍＬ）を加え、得られた溶液を室温でさらに５時間撹拌し、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に溶解し、H_2O（１０ｍＬ）で洗浄した。水層を飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）で塩基性とし、有機化合物をCH_2Cl_2（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮して、環化化合物１４ｃ（２１８ｍｇ）を得た。

【０２２９】

ＰＰ１２の製造

【化２０５】

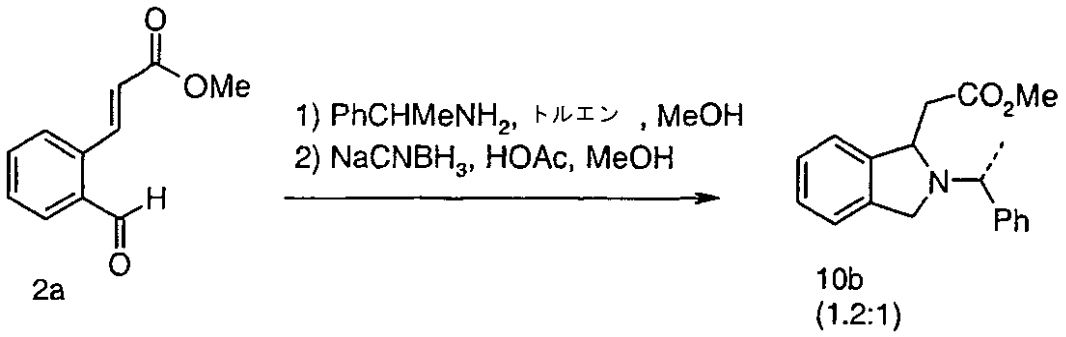


イミン９を生成するための２ａのα－メチルベンジルアミンとの縮合。２－カルボキシアルデヒド－メチル－シンナメート２ａ（０．８９７ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）を室温でＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解した。Ｒ－（＋）－フェネチルアミン（０．５７７ｇ、４．７６ｇ）を加え、溶液を２時間加熱還流した。プロセス制御中のＨＰＬＣにより、イミン生成が完了したことが示された。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、得られた油状物を減圧下、室温で終夜乾燥した。シッフ塩基９をほぼ定量的に得た（１．４１２ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）。

【０２３０】

ＰＰ１３の製造

【化２０６】



化合物α－メチルベンジルアミンを補助剤として適用した。前述のとおり、アルデヒド２ａおよびα－メチルベンジルアミンのワンポット反応により、１２ｂを１．２：１の比で得た（９０％）。

段階的還元、アミノ化、および環化：

アセトニトリル、メタノール、メタノール／トルエン（１：１）、またはトルエン中でのアルデヒド２ａのα－メチルベンジルアミンとの縮合により、イミン９を高収率で得た。初めに、イミンの還元を室温で$NaCNBH_3$／ＨＯＡｃを用いて実施した。その結果、前述のワンポット手順と同様に、低い鏡像異性体過剰率（ｅｅ）（１．２：１）となった。しかし、反応を室温で$NaBH_4$／ＴＦＡを用いて行うと、比は２：１まで高められた。反応温度を－７８℃に下げることにより、比は５から６：１まで上昇した。

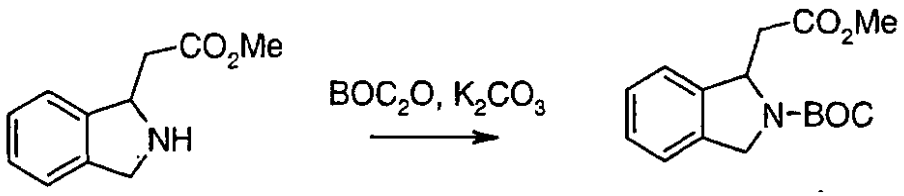
【０２３１】

ＰＰ１４の製造

カルバミン酸ｔ－ブチル（１１ａ）の環化：当初、Ｎ－Ｂｏｃイソインドリンメチルエステル１２を１１ａから、ＢｏｃのＴＦＡによる脱保護の後、基本的な後処理およびＢｏｃ基による保護を行って合成した。この手順は１ステップ手順により大幅に改善された。

ＰＰ１５の製造

【化２０７】

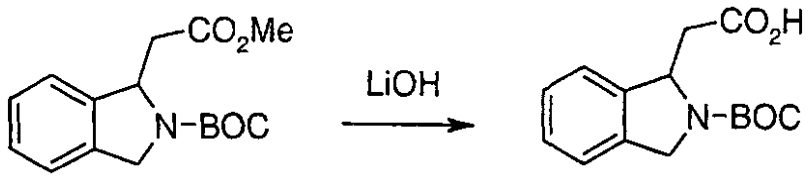


窒素導入口、熱電対、および撹拌機を備えた３Ｌの三頚丸底フラスコ中で、K_2CO_3（１６０ｇ、１．１５ｍｏｌ）の水（１８０ｍＬ）溶液を室温で撹拌した。固体ＢＯＣアルデヒド（１２０ｇ、０．５５ｍｏｌ）を一度に加えて、半固体を生成した。反応混合物に粗製アミノエステル出発原料（８７ｇ、０．４６ｍｏｌ）のＴＨＦ（１２０ｍＬ）溶液を、内部温度が３５℃未満に保たれるような速度でゆっくり加えた。わずかな発泡が観察された。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物の一部のＮＭＲ（$DMSO_6$）分析により所望の生成物が認められた。反応混合物を食塩水で希釈し、生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮して、濃色油状物（１５０．１ｇ、収率＞１００％）を得た。粗製材料を次のステップで用いた。

【０２３２】

ＰＰ１６の製造

【化２０８】

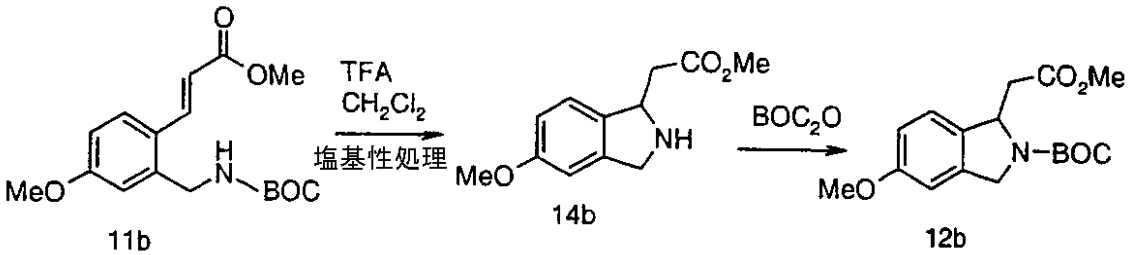


撹拌機、熱電対、および還流冷却器を備えた３Ｌの三頚丸底フラスコ中で、粗製Ｎ－ＢＯＣエステル出発原料（１５０ｇ、約０．４６ｍｏｌ）のメタノール（７５０ｍＬ）溶液を室温で撹拌した。この溶液に水（７５０ｍＬ）を加え、混濁混合物を激しく撹拌した。固体ＬｉＯＨ（２５ｇ、１．０３ｍｏｌ）を、内部温度が４５℃未満に保たれるような速度で少量ずつ加えた。添加完了後、反応混合物を室温で終夜撹拌し、暗緑色となった。１８時間後、反応混合物を濃縮して粘稠半固体を得た。粗生成物をＥｔＯＡｃに溶解し、１Ｎ　ＨＣｌで迅速に洗浄し、続いて食塩水で二回洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮して、暗緑色固体（８１ｇ）を得た。水層を合わせ、塩化メチレンで逆抽出し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮して、暗緑色固体（６ｇ）を得た。両方の固体を合わせ、ＮＭＲ（$DMSO_6$）で確認した所望の生成物（８７ｇ）を得た。

【０２３３】

ＰＰ１７の製造

【化２０９】



１４ｂの合成：Ｎ－ｂｏｃ化合物１１ｂ（２００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（１．０ｍＬ）に溶解した。澄明淡黄色溶液を０℃に冷却した。ＴＦＡ（約７１０ｍｇ、１０ｅｑ、約５００マイクロリットル）をシリンジで加えた。冷却浴を除去し、澄明淡褐色溶液を室温で終夜撹拌した。ＴＬＣ（Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ、３：１、ＵＶ）により反応完了を確認した。ＴＦＡをロータリーエバポレーターで除去した。ＥｔＯＡｃを加え、再度濃縮した（二回）。粗製残渣をＥｔＯＡｃ（１０～１５ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$（１０～１５ｍＬ）の間で分配した。水相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、濃縮して、淡褐色湿性固体（２１２ｍｇ、１３８％）を得た。ＮＭＲ（CD_3OD）により、所望のイソインドリン１４ｂを確認した。この粗製イソインドリンを精製せずに次の保護ステップで用いた。

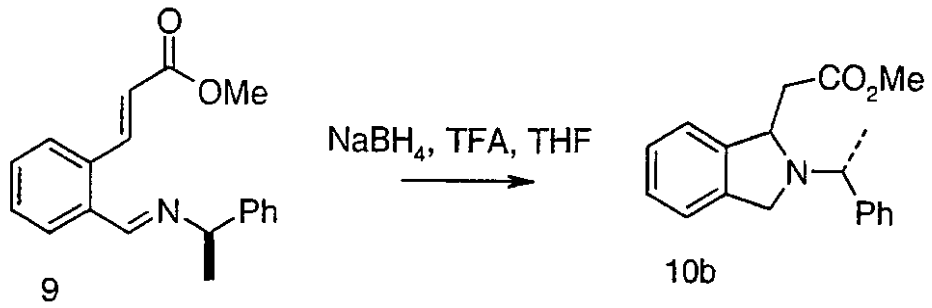
【０２３４】

ＰＰ１８の製造

１２ｂの合成：ＴＨＦ／H_2O（１：１、１．０ｍＬ）の溶媒中、イソインドリン１４ｂ（１９０ｍｇ、０．８５９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１８９ｍｇ、１．５ｅｑ）の混合物に、室温でBOC_2O（２１０ｍｇ、１．１ｅｑ）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。ＴＬＣ（Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ、３：１、ＵＶ）により反応完了を確認した。混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、H_2O（１×２０ｍＬ）で洗浄した。水相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を食塩水（１×２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、濃縮して、澄明褐色油状物（３４０ｍ、１２３％）を得た。この粗製油状物を調製用ＴＬＣプレート（２×１，０００ミクロン、溶媒$CHCl_3$／Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ、２：１．５：０．５）で精製して、１２ｂを澄明黄色油状物で得た（１９０ｍｇ、６９％）。^{1}Ｈおよび^{13}Ｃ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）を測定した。

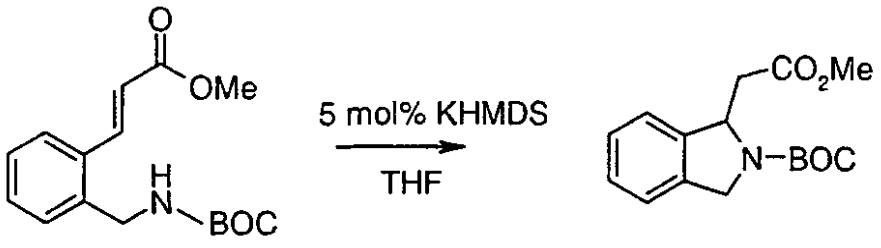
【０２３５】

ＰＰ１９の製造
Ｂｏｃ保護による１２ｄの合成。この化合物を１２ｂについて記載のものと同じ手順に従って製造した。
【０２３６】
ＰＰ２０の製造
【化２１０】



9 10b

イミン９（１．４１２ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）を室温で無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。次いで、黒色溶液を－７８℃に冷却（ドライアイス浴）し、$NaBH_4$（０．８９３ｇ、２３．６ｍｍｏｌ、５ｅｑ）を５分かけて二回に分けて加えた。次いで、反応混合物を－７８℃で３時間ポスト撹拌し（post-agitated）、一晩で室温までゆっくり戻した。水（２０ｍＬ）、シクロヘキサン（１０ｍＬ）、およびＥｔＯＨ（２０ｍＬ）を連続して加え、有機層を抽出して廃棄した。水層を５Ｎ　ＮａＯＨ（２０ｍＬ）で塩基性とし、ＥｔＯＡｃ／$PhCH_3$（２：１）混合物（３０ｍＬ）で二回抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、油状残渣を減圧下、室温で終夜乾燥して、標的とする環化イソインドリン生成物１０ｂ（１．２７３ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）を収率９１．４％で得た。ＨＰＬＣの面積％により、二つのジアステレオマーが８４：１６の比で生成したことが判明した（ｄｅ　６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲでフェネチル置換基のメチル基を積分することにより、この結果が確認された。
【０２３７】
ＰＰ２０の製造
【化２１１】



11a 12a

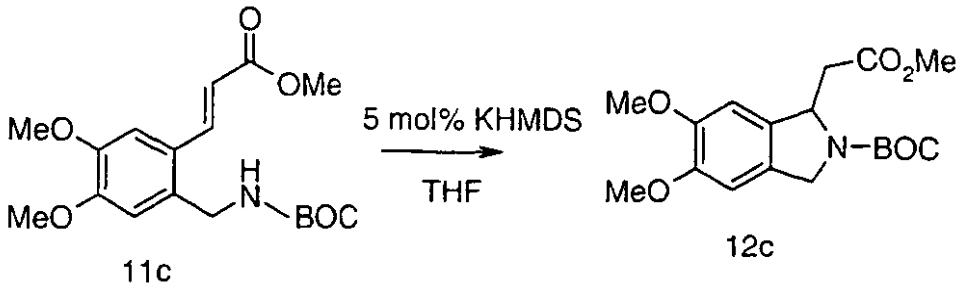
Ｎ－Ｂｏｃメチルエステル１１ａ（３６．３ｇ、０．１２５ｍｏｌ）をＴＨＦ（２５０ｍＬ）に溶解し、溶液を約０℃に冷却した。カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（１．２４ｇ、０．０５ｍｏｌ．ｅｑ．）の溶液を窒素雰囲気下、シリンジでゆっくり加えた。添加中に温度を約８度に上昇させた。冷却浴を除去し、溶液を室温で３０～４５分間撹拌した。澄明褐色溶液を飽和NH_4Cl（約１００ｍＬ）を含む分液漏斗に注ぎ入れた。相を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を食塩水（１×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して澄明黄色油状物（３７．３ｇ）を得た。この粗製油状物を、Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ（６：１、２．１Ｌ）、Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ（５：１、１．２Ｌ）、Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ（４：１、１．５Ｌ）の勾配溶媒によるフラッシュカラム（SiO_2　６００ｇ）で

精製して、１２ａ（３４．５ｇ、９５％）をきれいな黄色油状物で得た。

【０２３８】

ＰＰ２１の製造

【化２１２】



11c　　12c

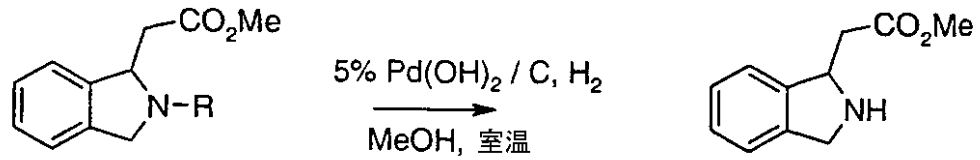
１１ｃ（５３５ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＫＨＭＤＳ（トルエン中０．５Ｍ、０．１ｍＬ、０．０５ｍｍｏｌ、２ｍｏｌ％）を加えた。混合物を室温で２０分間撹拌し、飽和NH_4Cl溶液（２０ｍＬ）で反応停止し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機相を分離し、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮した。残渣をシリカゲルプラグを通してろ過（ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2　１：１０）して、１２ｃ（５３０ｍｇ、９９％）を灰白色固体で得た。

【０２３９】

ＰＰ２２の製造

脱保護：

【化２１３】



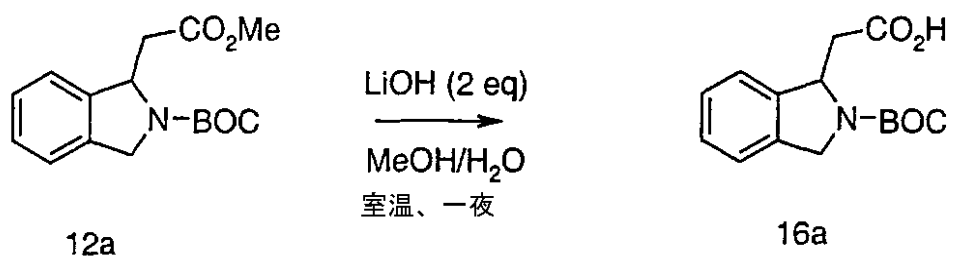
10a　　14a

（１４ａ）を生成するための１０ａ（Ｒ＝Ｂｎ）の水素化分解：Par振盪容器中の粗製１０ａ（１５．３ｇ、５４．４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（Pearlmanの触媒、１．０２ｇ、６ｍｏｌ％）を加えた。Par振盪容器中の懸濁液を３０ｐｓｉのH_2加圧下で終夜振盪し、セライトプラグを通してろ過した。ろ液を濃縮して粗製１４ａ（１０．１ｇ）を褐色油状物で得た。（手順はメチルベンジルアミンイソインドリン基質１０ｂと同じである）。

【０２４０】

ＰＰ２３の製造

【化２１４】



12a　　16a

典型的反応において、ＭｅＯＨ／H_2O（１：１、２ｍｌ）中のイソインドリンエステル１２ａ（９２ｍｇ、約０．３１６ｍｍｏｌ）の混合物をＬｉＯＨ（１５ｍｇ、２ｅｑ）に

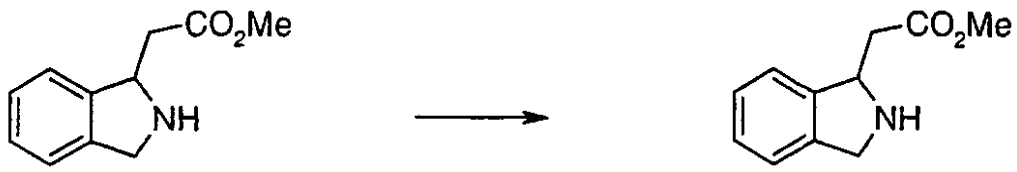
より室温で終夜処理した。混合物をCH_2Cl_2（５ｍｌ）および水（５ｍｌ）で希釈した。反応混合物のｐＨを１０％$NaHSO_4$溶液で１～３に調節した。層を分離した。水層をCH_2Cl_2（１×１０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮して、１６ａ（７６ｍｇ、８７％）を淡黄色泡状物で得た。ＮＭＲ（$CDCl_3$）により、きれいな所望の酸生成物が示された。
反応時間は6時間以上でなければならないことに留意する。粗製泡状物は温ヘキサン中のスラリー化により精製することができ、これをろ過して黄褐色固体を得る。ＭｅＯＨ／H_2O（１：１）中のＫＯＨ（２～５ｅｑ）を用いて終夜加水分解しても、同じ結果が得られると考えられる。

【０２４１】

ＰＰ２４の製造

分割：

【化２１５】

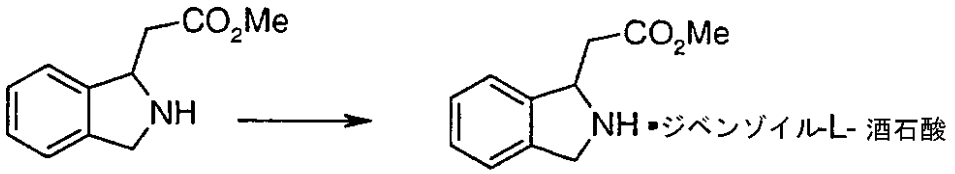


部分分割されたイソインドリン－カルボン酸メチルエステルの精製：粗製材料（９７．６２ｇ）イソインドリンカルボン酸メチルエステルのCH_2Cl_2（３５０ｍＬ）溶液を、１Ｍ　ＨＣｌ（４００ｍＬ、２００ｍＬ）で抽出した。合わせた水相をCH_2Cl_2（４×２５０ｍＬ）で洗浄し、次いでK_2CO_3溶液（８５ｇ／水１５０ｍＬ）で塩基性とした。混合物をCH_2Cl_2（６×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮して、部分分割されたイソインドリンカルボン酸メチルエステル（３３．２ｇ）を油状物で得た。キラルＣＥで６０％ｅｅ。

【０２４２】

ＰＰ２５の製造

【化２１６】

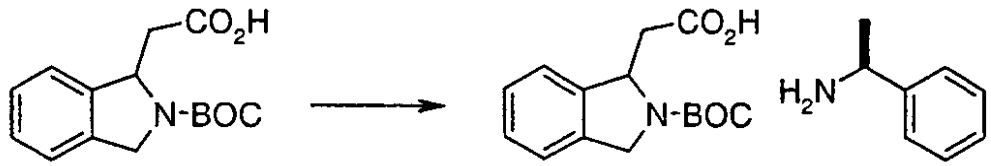


部分分割されたイソインドリン－カルボン酸メチルエステルの分割：部分分割されたイソインドリン－カルボン酸メチルエステル（３３．２４ｇ、０．１７４ｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１３０ｍＬ）溶液を、ジベンゾイル－Ｌ－酒石酸（５６．０６ｇ、０．１５６ｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２００ｍＬ）溶液でゆっくり処理した。溶液に生成物でシード添加し、室温で４時間撹拌した。ろ過により純粋な生成物を回収し、ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して灰白色結晶（６０．４９ｇ）を得た。キラルＣＥで９６．５％ｅｅ。

【０２４３】

ＰＰ２６の製造

【化２１７】



Ｎ－ＢＯＣイソインドリンカルボン酸の分割：ＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）中のラセミＮ－ＢＯＣイソインドリンカルボン酸（１１４．５ｇ、０．４１３ｍｏｌ）の溶液／スラリーを、トリエチルアミン（２８．８ｍＬ、０．２０６ｍｏｌ）と、続いて（Ｓ）－（－）－α－メチルベンジルアミンでゆっくり処理した。溶液に生成物でシード添加し、室温で終夜撹拌した。ろ過により純粋な生成物を回収し、ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥して白色粉末（６２．９８ｇ）を得た。キラルＣＥで９７．６％ｅｅ。

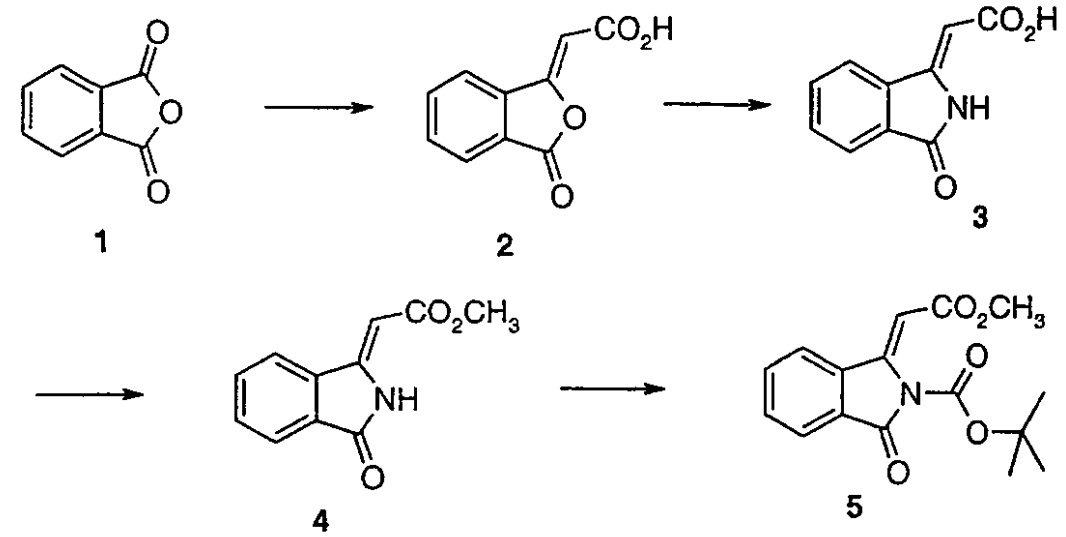
【０２４４】

不斉水素化分解経路

パート１：Ｚ－異性体（不斉水素化分解の前駆体）の合成

工程式Ｐ１

【化２１８】



【０２４５】

ＰＰ２７の製造

Ｚ－異性体５を工程式Ｐ１に概略を示したとおりに合成した。ＨＰＬＣおよびＨ－１　ｎｍｒにより、化合物５は単一の異性体であることが判明した。二重結合の立体化学は、Ｅ－異性体であると主張されているものを用いた比較ＮＯＥデータから誘導した（工程式Ｐ１）。最良のキラル誘導は、化合物８／フェロタン／ＭｅＯＨ－ＴＨＦを用いて達成された。９の１０への変換はイソインドレン１０の正式の不斉合成を構成するが、これはスーパーハイドライド（Super hydride）－BF_3．OEt_2を用いて達成された。しかし、生成物は１０および対応する脱ＢＯＣ（脱保護）化合物の混合物であった。

【０２４６】

ＰＰ２８の製造

化合物２（工程式Ｐ１）

無水フタル酸（７５１．５ｇ、５．０１４ｍｏｌ）、酢酸カリウム（４９８ｇ、５．０１４ｍｏｌ）、および無水酢酸（１Ｌ）を窒素雰囲気下で共に撹拌した。混合物を１４５～１５０℃までゆっくり加熱して１０分間撹拌し、次いで１４０℃で２０分間撹拌した。混合物を１時間かけて８０℃までゆっくり冷却した。三倍量の水を加えて固体を沈殿させた。ろ過後、ろ取した固体を温水で洗浄し、可能な限り乾燥するように３０分間吸引した。次いで固体をエタノールおよびアセトンでそれぞれ洗浄した。必要があれば、固体をアセ

トン中、室温で１５分間スラリー化した後、ろ過することにより、さらに精製することもできた。５０℃で２０時間減圧乾燥して、化合物２（４７０ｇ、４８％、ＮＭＲ純度約９０％）を灰白色固体で得た。

【０２４７】

ＰＰ２９の製造

化合物３（工程式Ｐ１）

化合物２（４７０ｇ、２．４７ｍｏｌ）を撹拌中のアンモニア水（濃NH_3 ４７０ｍＬ／水４．７Ｌ）に加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、次いでろ過した。ろ取した固体を水で洗浄した。合わせた水性ろ液および洗液を６Ｍ ＨＣｌ水溶液（２．３５Ｌ）で注意深く酸性とした。沈殿をろ去し、減圧下、５０℃で乾燥して、化合物３（２５９ｇ、５２％）を黄色固体で得た。

【０２４８】

ＰＰ３０の製造

化合物４（工程式Ｐ１）

化合物３（５１１ｇ、２．７ｍｏｌ）をトルエン（１０倍量）中でスラリー化した。塩化チオニル（３８５ｇ、３．２４ｍｏｌ）を撹拌中の混合物に１０分かけて加え、次いでこれを１．５時間加熱還流した。Ｈ－１ ＮＭＲ分析により、酸塩化物への約８０％の変換が認められた。ＤＭＦ（３．７ｍｌ）を加え、混合物をさらに3時間還流した。得られた混合物を３５℃まで冷却し、メタノール（１．２７Ｌ）を、反応温度が３０～３５℃に保たれるような速度で加えた。反応混合物をこの温度でさらに１５分間維持し、次いで減圧濃縮して、化合物４（５３６ｇ、定量的）を褐色固体で得た。

【０２４９】

ＰＰ３１の製造

化合物５（工程式Ｐ１）

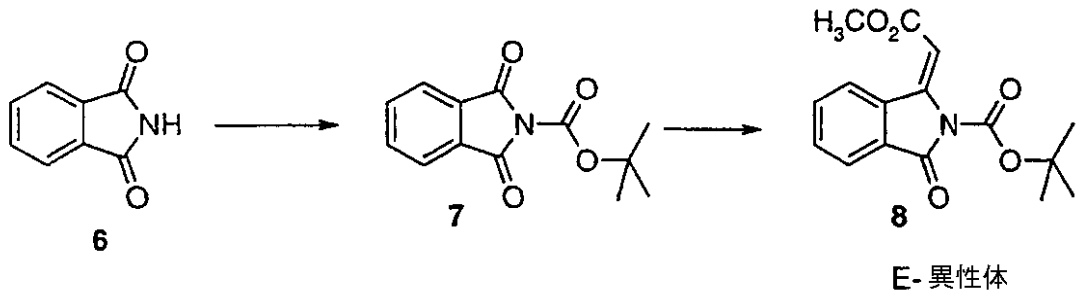
化合物４（７５０ｇ、３．６５ｍｏｌ）をアセトニトリル（１５Ｌ）に溶解した。撹拌中の混合物を０～５℃に冷却し、ＤＭＡＰ（６２４ｇ、５．１１ｍｏｌ）を一度に加えた。ガス放出を伴ってわずかな発熱が見られた。混合物を室温で５時間撹拌し、次いで減圧濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、１０％クエン酸水溶液、飽和Na_2CO_3水溶液、および水でそれぞれ洗浄した。乾燥後、有機物を濃縮して、粘稠シロップを得た。この材料をシリカゲルプラグ（１．５ｋｇ）に導入し、ＥｔＯＡｃ－ヘキサン（１：１）で溶出した。化合物５（６１９ｇ、５５％）を濃色固体で単離した。シリカゲルクロマトグラフィーで２０％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン溶出により注意深く精製して、化合物５を飛散性白色固体で得た。

【０２５０】

工程式Ｐ２

パートＩＩ：Ｅ－異性体（不斉水素化分解の前駆体）の合成

【化２１９】



E-異性体

【０２５１】

ＰＰ３２の製造

化合物８（工程式Ｐ２）のＥ－異性体を工程式Ｐ２に示すとおりに製造した。

【０２５２】

ＰＰ３３の製造

化合物７（工程式Ｐ２）

化合物７をEinhorn et al, Synth. Commun. 2001, 315(5), 741-748の」手順に従って製造した。

【０２５３】

ＰＰ３４の製造

化合物８（工程式Ｐ２）

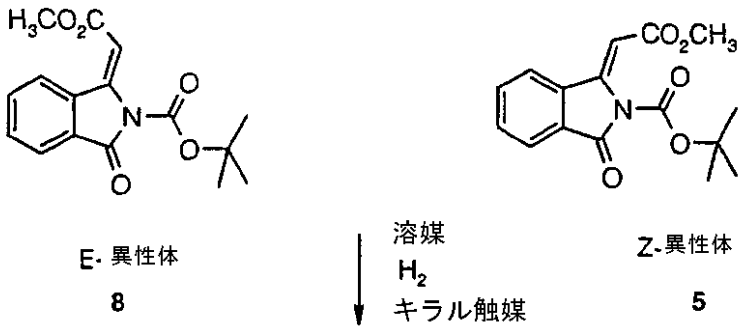
化合物７（１５．００ｇ、６０．７ｍｍｏｌ）および（トリフェニルホスホラニリデン）酢酸メチル（４１．４０ｇ、１２１．３ｍｍｏｌ）をトルエン（１５０ｍｌ）中でスラリー化した。混合物を還流温度で撹拌し、７の反応をＧＣでモニターした。１．５時間後、反応はＧＣにより完了したと思われた。室温まで冷却後、混合物をろ過した。フィルター上の固体を無色になるまでトルエンで洗浄した。合わせたろ液／洗液を減圧濃縮し、黄褐色固体を得た。この材料をシリカゲル上にコーティングし、シリカゲル（１ｋｇ）クロマトグラフィーで１０％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン溶出により精製した。化合物８（５．５２ｇ、３０％）を白色または淡黄色粉末で単離した。

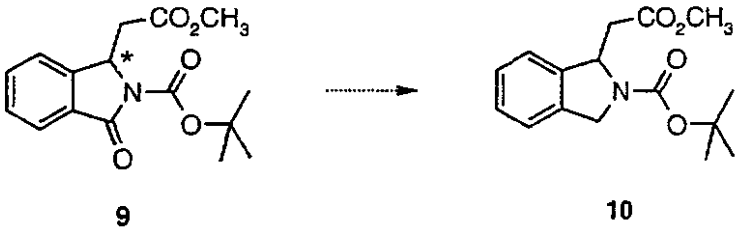
【０２５４】

工程式Ｐ３

不斉水素化分解：

【化２２０】





9　10

【０２５５】

ＰＰ３５の製造

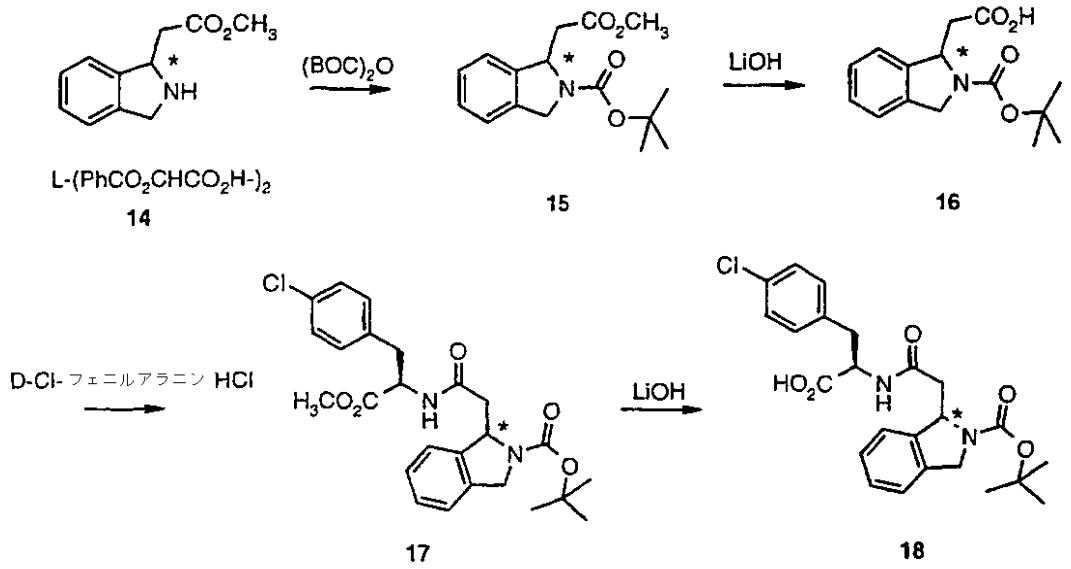
キラル水素化分解条件のスクリーニングより、最良のキラル誘導は化８／フェロタン／ＭｅＯＨ－ＴＨＦを用いて達成されることが判明した。９の１０への変換はイソインドレン１０の正式の不斉合成を構成するが、これはスーパーハイドライド（Super hydride）－BF_3．OEt_2を用いて達成された。しかし、生成物は１０および対応する脱ＢＯＣ（脱保護）化合物の混合物であった。

【０２５６】

工程式Ｐ４

酒石酸塩を用いたキラルイソインドリンのｄ－４－クロロ－フェニル－アラニンとのカップリング：

【化２２１】



【０２５７】

ＰＰ３６の製造

化合物１５（工程式Ｐ４）

酒石酸塩１４（５８．００ｇ、１００．２７ｍｍｏｌ）を水（５８０ｍｌ）中でスラリー化した。固体$NaHCO_3$（２５．２７ｇ、３００．８ｍｍｏｌ）を注意深く加え、ＢＯＣ無水物（２２．９８ｇ、１０５．２８ｍｍｏｌ）は一度に加え、反応の進行を逆相ＨＰＬＣでモニターした。１時間後、ＢＯＣ無水物（２．１８ｇ、１０．００ｍｍｏｌ）を追加した。反応は３時間後に完了した（ＨＰＬＣによる）。混合物をＥｔＯＡｃ（２×２５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２５０ｍｌ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）した。ろ過し、減圧濃縮して、少量のｔ－ＢｕＯＨおよびＢＯＣ無水物が混入した１５（３１．３３ｇ）を澄明淡褐色油状物で得た。この材料を次の反応に直接用いた。

【０２５８】

ＰＰ３７の製造

化合物１６（工程式Ｐ４）

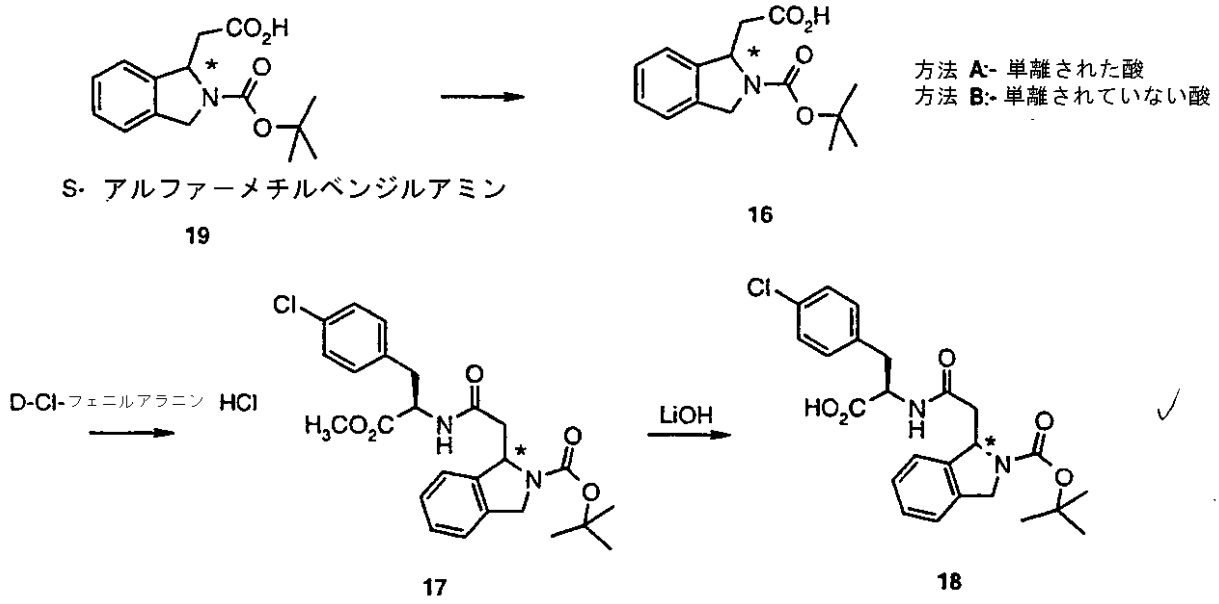
エステル１５（２９．２１ｇ、１００．２６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ－水（３：１、１００ｍｌ）に溶解した。ＬｉＯＨ（６．００ｇ、２５０．６５ｍｍｏｌ）を撹拌中の溶液に一度に加えた。１７時間後、混合物を除去して乾固し、残渣を水（５００ｍｌ）に溶解した。ＥｔＯＡｃ（２５０ｍｌ）を加え、撹拌中の混合物がｐＨ＝３になるまで固体$NaHSO_4$を加えた。有機層を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２５０ｍｌ）で抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ層を乾燥（$MgSO_4$）した。ろ過し、減圧濃縮して、酸１６（２７．１０ｇ、９７％）を淡黄褐色固体で得た。

【０２５９】

工程式Ｐ５

アルファ－メチルベンジルアミン塩から：

【化２２２】



用いた化学を工程式Ｐ５に示す。二つのプロトコルを用いた：方法Ａは単離した１６を用い、方法Ｂは分割した塩１９由来の１６の溶液を用いた。

【０２６０】

ＰＰ３８の製造

化合物１７（工程式Ｐ５、方法Ａ）

酸１６（２４．１８ｇ、８７．２ｍｍｏｌ）およびＤ－クロロ－フェニルアラニン塩酸塩（２１．８１ｇ、８７．２ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（１００ｍｌ）およびＤＭＦ（２５ｍｌ）に溶解した。混合物を室温で撹拌した。ＨＯＢＴ（１３．５５ｇ、１００．３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（４５．６ｍｌ、３３．８１ｇ、２６１．６ｍｍｏｌ）を加えた。ＨＡＴＵ（３８．１３ｇ、１００．３ｍｍｏｌ）を一度に加えた（５０℃までの速やかな発熱が見られた）。混合物を９０分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（７５０ｍｌ）で希釈した。得られた混合物を水、５％$KHsO_4$、食塩水、および飽和$NaHCO_3$でそれぞれ洗浄し、次いで乾燥した。ろ過し、減圧濃縮して、粗製１７を褐色泡状物で得た。生成物をシリカゲル（１ｋｇ）クロマトグラフィーで、ＥｔＯＡｃ－ヘキサン（１：１）溶出により精製した。エステル１７（３８．８５ｇ、９４％）を黄褐色粉末で単離した。

【０２６１】

ＰＰ３９の製造

化合物１７（工程式Ｐ５、方法Ｂ）

分割した塩１９（９６．２７ｇ、２３２．５ｍｍｏｌ）を水（５００ｍｌ）およびCH_2Cl_2（２５０ｍｌ）の間で分配した。固体$KHSO_4$をｐＨ＝２．５になるまで少量ずつ加えた。有機層を分離し、水層をCH_2Cl_2（１５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥（$MgSO_4$）し、ろ過した。この溶液に、４－クロロ－Ｄ－フェニルアラニン（５８．１６ｇ、２３２．５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（３４．５７ｇ、２５５．８ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（９３．２ｍｌ、６９．１３ｇ、５３４．９ｍｍｏｌ）、およびに最後にＨＡＴＵ（９７．２６ｇ、２５５．８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１８．５時間撹拌し、次いでシリカゲル（１ｋｇ）のプラグに注いだ。これを、それ以上生成物が溶出しなくなるまでＥｔＯＡｃ－ヘキサン（１：１）で洗浄した。エステル１７（１０１．７９ｇ、９３％）を桃色泡状物で単離した。約１％の未反応１６を含む。

【０２６２】

ＰＰ４０の製造

化合物１８（工程式Ｐ５）

エステル１７（３８．６４ｇ、８１．７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ－水（３：１、２００ｍｌ）

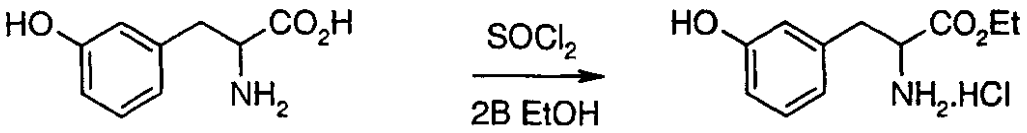
に溶解した。ＬｉＯＨ（２．１５ｇ、８９．９ｍｍｏｌ）を混合物に加え、これを室温で２時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、固体残渣を水（６００ｍｌ）に取った。これをＭＴＢＥ（２５０ｍｌ）で抽出した。水相を分離し、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍｌ）と共に撹拌し、ｐＨ＝３になるまで固体$KHSO_4$を少量ずつ加えた。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥した。ろ過し、減圧濃縮して、酸１８（残留溶媒について補正して３８．４１ｇ、９５％）を淡桃色泡状物で得た。

【０２６３】

ＰＰ４１の製造

ステップ１：エステル化

【化２２３】



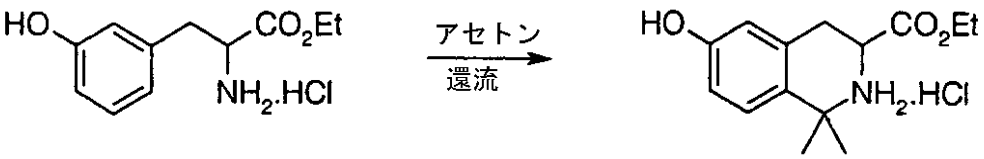
還流冷却器、熱電対、および窒素導入口を備えた２２Ｌの四頸丸底フラスコ中で、２Ｂ－３　ＥｔＯＨ（１０Ｌ）中のｍ－チロシン（１０００ｇ、５．４ｍｏｌ）のスラリーを５℃に冷却した。このスラリーに、塩化チオニル（３５０ｍＬ、１２．４ｍｏｌ）を別の漏斗から反応温度が２０℃未満に保たれるような速度で滴加した。添加完了後、反応混合物を還流温度まで加熱し、１８時間撹拌した。反応混合物を体積が３分の１になるまで濃縮し、ＭＴＢＥ（８Ｌ）を導入した。得られた粘稠スラリーをロータリーエバポレーター内、室温で１４時間撹拌した。得られた固体をフィルターパッド上で単離し、４０℃で４８時間乾燥して、１２８８ｇ（９５％）を得た。ＮＭＲ（$DMSOd_6$）で所望の材料が認められた。

【０２６４】

ＰＰ４２の製造

ステップ２：Ｐｉｃｔｅｔ－Ｓｐｅｎｇｌｅｒ

【化２２４】



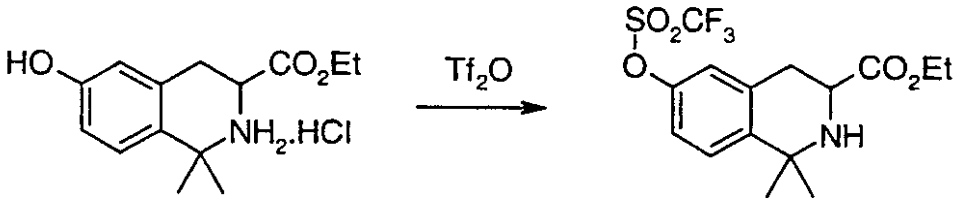
撹拌機、熱電対、および４Åシーブスを導入したソックスレー抽出器の上部に取りつけた還流冷却器を備えた２２Ｌの四頸丸底フラスコ中で、アセトン（１３Ｌ）中のｍ－チロシンエチルエステル塩酸塩（１２８８ｇ、５．２６ｍｏｌ）の半溶液を還流温度まで加熱した。凝縮液をシーブスを通してろ過し、水分を除去した。反応混合物を還流温度で４８時間激しく撹拌した。$DMSOd_6$中のＮＭＲ試料より、出発原料がないことが明らかとなった。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮して、灰白色固体を得た（１４１１ｇ、９４％）。

【０２６５】

ＰＰ４３の製造

ステップ３：トリフレート化

【化２２５】



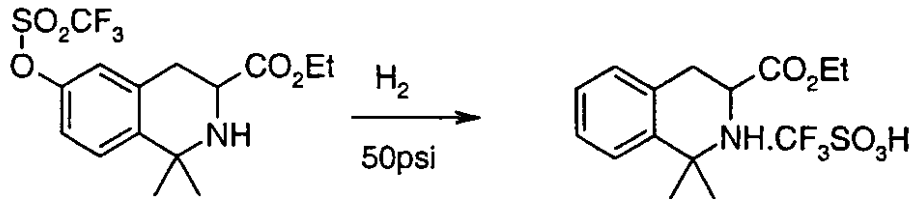
還流冷却器、撹拌機、窒素導入口、および熱電対を備えた２２Ｌの四頚丸底フラスコ中で、塩化メチレン（１２．４Ｌ）中の出発原料の塩（１２４０ｇ、４．３５ｍｏｌ）を４℃まで冷却した。この混合物に、トリエチルアミン（１４５２ｍＬ、１０．４ｍｏｌ）を加え、撹拌して溶液とした。無水トリフルオロメタンスルホン酸（１４７２ｍＬ、５．２２ｍｏｌ）を、内部温度が１０℃未満に保たれるような速度で反応混合物に滴加した。氷浴を除去し、反応混合物を室温まで加温し、１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮して油状物とし、次いでＥｔＯＡｃ（４Ｌ）に溶解し、過剰の無水トリフルオロメタンスルホン酸を除去するために、再度濃縮して油状物とした。粗製残渣をＥｔＯＡｃ（４Ｌ）に溶解し、水および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を単離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製濃色油状物（１７２０ｇ、＞１００％）を得、これをそれ以上精製せずに用いた。

【０２６６】

ＰＰ４４の製造

ステップ４：脱酸素

【化２２６】



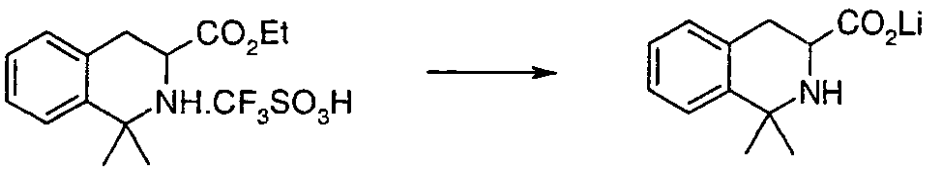
粗製出発原料（１７２０ｇ、４．３５ｍｏｌ）のアセトン（１４Ｌ）溶液を、３７．８５Ｌ（１０ガロン）のステンレス製オートクレーブに導入した。この溶液に、トルエン（１．２Ｌ）中、５％Ｐｄ／Ｃのスラリーを加えた。反応混合物を排気し、５０ｐｓｉのH_2ガスで二回パージした。反応混合物を５０ｐｓｉのH_2下、５０℃で終夜撹拌した。試料の一部から、反応が起こっていないことが判明した。混合物をろ過し、濃縮して粘稠油状物とし、再度反応条件にかけた。１８時間後、試料の一部のＮＭＲにより、出発原料がないことが明らかとなった。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、灰白色固体を得た（１５８１ｇ、９５％）。

【０２６７】

ＰＰ４５の製造

ステップ５：加水分解／塩形成

【化２２７】



撹拌機、熱電対および窒素導入口を備えた２Ｌの三頚丸底フラスコに、トリフルオロメタンスルホン酸塩出発原料（７００ｇ、１．８３ｍｏｌ）の混合物を導入した。出発原料遊

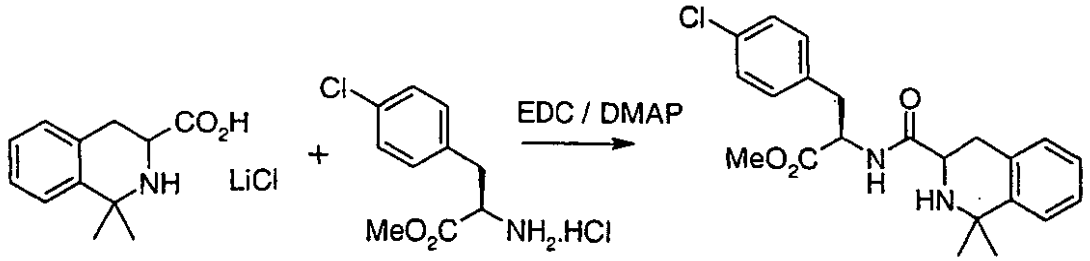
離塩基（４２７ｇ、１．８３ｍｏｌ）のＴＨＦ（１３．３Ｌ）溶液と、続いて水（７００ｍＬ）を加えた。半溶液を室温で激しく撹拌した。反応フラスコに、固体ＬｉＯＨ（４３．７ｇ、１．８３ｍｏｌ）を、内部温度が３５℃未満に保たれるような速度で少量ずつ加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、濃縮して、粘稠油状物を得た。ＴＨＦ（４Ｌ）を加えて半溶液を濃縮した。これをトルエンで繰り返し、半固体を撹拌しながらロトバップ（roto vap）上、ハウス減圧（house vacuum）下に１８時間おいて、粗製固体（６５０ｇ）を得た。固体をＥｔＯＡｃ中で再度スラリー化し、ろ過し、単離し、乾燥して、リチウム塩（５２５ｇ、６８％）を灰白色固体で得た。

【０２６８】

ＰＰ４６の製造

ステップ６：カップリング

【化２２８】



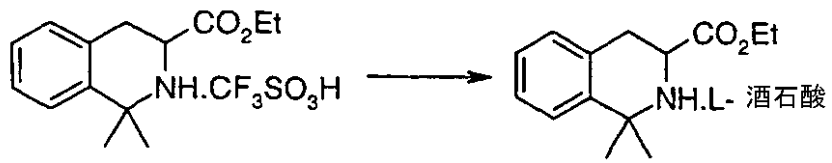
固体ｄ－クロロ－フェニルアラニン（４４６ｇ、１．７８ｍｏｌ）を半溶液に加え、続いてＤＭＡＰ（２０ｇ、０．１６２ｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１５分間撹拌し、次いで固体ＥＤＣｌ（１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩）（３９０ｇ、２．０３ｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃に加熱し、１８時間撹拌した。薄層クロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ、１：１）により、非常に少量の出発原料が認められた。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して、粘稠油状物を得た。粗製油状物をＥｔＯＡｃに溶解し、水および食塩水で洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粘稠油状物（４２６ｇ）を得た。粗製油状物をWaters Prep 500クロマトグラフィー装置を用い、いくつかのロットでクロマトグラフィーにかけた。溶離剤は流速２４０ｍｌ／分で、３８分間に５％～８０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配系で構成された。二つのジアステレオマーを分離し、単離して、上のスポットについては１１９．０４ｇ、下のスポットについては１１１．３ｇを得た。両方の所望のジアステレオマーの立体配座をＮＭＲ（$DMSO_6$）で得た。

【０２６９】

ＰＰ４７の製造

１－酒石酸塩を製造するためのテトラヒドロイソキノリンカルボン酸エチルエステルの分割：

【化２２９】



遊離塩基の製造：ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）中のテトラヒドロイソキノリンカルボン酸（７．４３ｇ）のラセミ混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（６０ｍＬ）および飽和Na_2CO_3溶液（１０ｍＬ）で処理した。混合物を撹拌し、層を分離した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮して、対応する遊離塩基（４．８５ｇ）を油状物として得た。

分割：アセトン（４ｍＬ）中、前記遊離塩基の混合物（４６７ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、

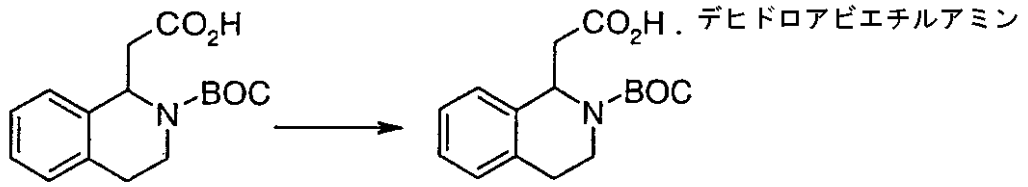
およびＬ－酒石酸（３００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で終夜撹拌した。標記Ｌ－酒石酸塩をろ取し、アセトン（約２ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、白色粉末（３６７ｍｇ）とした。キラルＣＥで１００％ｅｅ。

【０２７０】

ＰＰ４８の製造

Ｎ－ＢＯＣテトラヒドロイソキノリンカルボン酸の分割：

【化２３０】



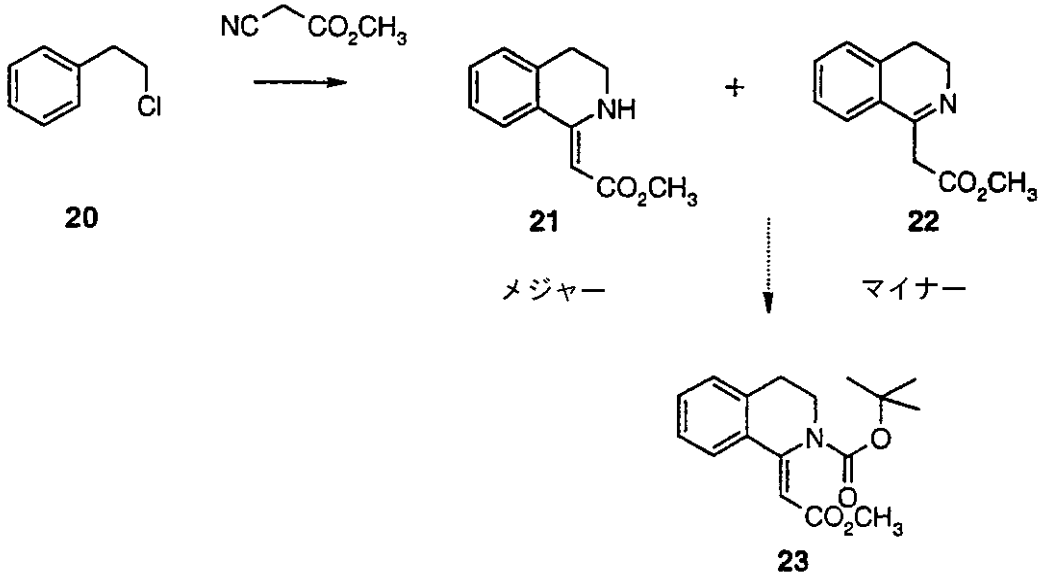
２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブチル）オキシカルボニル］－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリル｝酢酸デヒドロアビエチルアミン塩：ラセミ２－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブチル）オキシカルボニル］－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリル｝酢酸（３０．１５ｇ、１０３．５ｍｍｏｌ）をｉ－ＰＡ（３００ｍＬ）に溶解した。デヒドロアビエチルアミン（６８重量％混合物２２．１１ｇ、５２．７ｍｍｏｌ）を溶液に加え、これを次いでマルチアーム振盪機で６３時間撹拌した。得られた粘稠ペーストをろ過し、ｉ－ＰＡ（５０ｍＬ、２５ｍＬ）で洗浄した。５０℃の減圧乾燥器で乾燥して、白色固体（２７．７３ｇ、キラルＣＥ分析で５２％ｅｅ）を得た。生成物をｉ－ＰＡ（２６６ｍＬ）中で再度スラリー化し、マルチアーム振盪機で２３．５時間撹拌した。粘稠スラリーをろ過し、冷ｉ－ＰＡ（５０ｍＬ、３０ｍＬ）で洗浄した。ケークを５０℃の減圧乾燥器で乾燥して、生成物（２３．６３ｇ、収率４０％、キラルＣＥ分析で９４％ｅｅ）を白色固体で得た。

【０２７１】

工程式Ｐ６

不斉水素添加：

【化２３１】



【０２７２】

ＰＰ４９の製造

エナミン２１（工程式Ｐ６）を不斉水素添加スクリーニング試験のための基質として製造した。これはイミン２２とのおよそ１０：１の混合物で生成する。エナミン（２１）をＮ

Ｈ－保護、すなわちＢｏｃ保護基によって保護してもよい。得られた化合物２３を不斉水素添加にかけて、酢酸またはメチル酢酸置換イソキノリンとすることができ、これを前述のとおり、式Ｉの化合物に加工することができる。

【０２７３】

ＰＰ４９の製造

化合物２１（工程式Ｐ６）

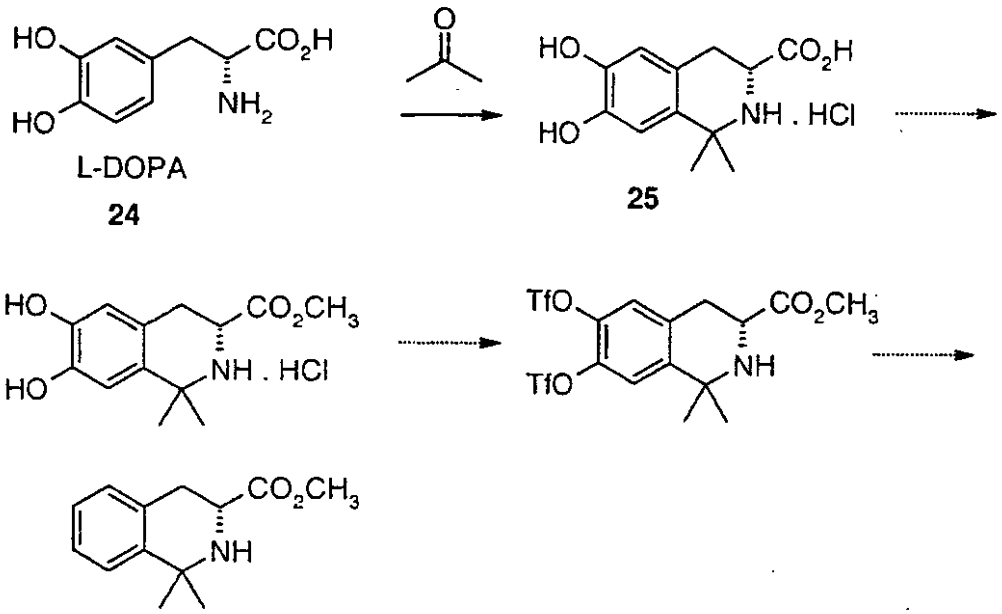
出版されたW Sobotka et al, J. Org. Chem., 1965, 30, 3667のとおりに製造した。

【０２７４】

工程式Ｐ７

Ｇｅｍ－ジメチルＴＩＣの合成：

【化２３２】



【０２７５】

ＰＰ５１の製造

チロシンの代わりにＬ－Ｄｏｐａを出発原料として用いるｇｅｍ－ジメチルＴＩＣのキラル合成は、Ｌ－ＤＯＰＡおよびアセトンによるＰｉｃｔｅｔ－Ｓｐｅｎｇｌｅｒ反応にいたるまで、成功したことが示された。生成物は出発原料２４および生成物２５（主成分）の混合物である。生成物を一般的な単離手順を用いて単離した。単離の別法は、混合物（２４および２５）をＢＯＣ無水物と反応させる方法で、このとき、２４のＮ－Ｈは立体障害が少ないことから、２４のＢＯＣ保護が優先的に起こり、２５の容易な分離が可能となる。この連鎖の残りの化学、すなわち脱酸素反応は、本明細書に記載されている。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/059117 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 413/14, 401/14, 401/12, 403/12, A61K 31/495, 31/44

(21) International Application Number: PCT/US02/00515

(22) International Filing Date: 23 January 2002 (23.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/263,471 23 January 2001 (23.01.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BRINER, Karin** [CH/US]; 7649 Pinesprings East Drive, Indianapolis, IN 46256 (US). **DOECKE, Christopher, William** [AU/US]; 7515 East 80th Street, Indianapolis, IN 46256 (US). **MANCOSO, Vincent** [BE/BE]; Lilly MSG Development Centre S.A, Parc Scientifique de Louvain-la-Neuve, Rue Granbompre', 11, B-1338 Mont-Saint-Guibert (BE). **MARTINELLI, Michael, John** [US/US]; 1935 Mulsanne Drive, Zionsville, IN 46077 (US). **RICHARDSON, Timothy, Ivo** [US/US]; 8123 Shottery Terrace, Indianapolis, IN 46268 (US). **ROTHHAAR, Roger, Ryan** [US/US]; 5282 West 775 South, Reelsville, IN 46171 (US). **SHI, Qing** [US/US]; 13138 Pennеagle Drive, Carmel, IN 46033 (US). **XIE, Chaoyu** [CN/US]; 5705 Ottawa Pass, Carmel, IN 46033 (US).

(74) Agents: **JANG, Soonhee** et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE (utility model), DK (utility model), DM, DZ, EC, EE (utility model), ES, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

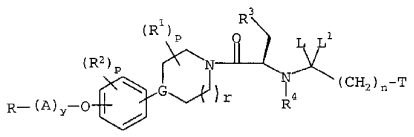
Declarations under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

[Continued on next page]

(54) Title: PIPERAZINE- AND PIPERIDINE-DERIVATIVES AS MELANOCORTIN RECEPTOR AGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to melanocortin receptor agonists of formula I,which is useful in the treatment of obesity, diabetes and male and/or female sexual dysfunction.

WO 02/059117 A1

WO 02/059117 A1

Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
with international search report

before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

PIPERAZINE- AND PIPERIDINE-DERIVATIVES AS MELANOCORTIN RECEPTOR AGONISTS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to melanocortin receptor agonists, and more particularly piperazine and piperidine derivatives as melanocortin receptor agonists, which are useful for the treatment or prevention of diseases and disorders responsive to the activation of melanocortin receptors.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Pro-opiomelanocortin (POMC) derived peptides are known to affect food intake. Several lines of evidence support the notion that the G-protein coupled receptors (GPCRs) of the melanocortin receptor (MC-R) family, several of which are expressed in the brain, are targets of POMC derived peptides involved in the control of food intake and metabolism.

Evidence for the involvement of MC-R in obesity includes: i) the agouti (A^{vy}) mouse which ectopically expresses an antagonist of the MC-1R, MC-3R and MC-4R is obese, indicating that blocking the action of these three MC-Rs can lead to hyperphagia and metabolic disorders; ii) MC-4R knockout mice (Huszar et al., *Cell*, 88:131-141, 1997) recapitulate the phenotype of the agouti mouse and these mice are obese; iii) the cyclic heptapeptide MC-1R, MC-3R, MC-4R, and MC-5R agonist melanotanin-II (MT-II) injected intracerebroventricularly (ICV) in rodents, reduces food intake in several animal feeding models (NPY, *ob/ob*, agouti, fasted) while ICV injected SHU-9119 (MC-3R, MC-4R antagonist; MC-1R and MC-5R agonist) reverses this effect and can induce hyperphagia; and iv) chronic intraperitoneal treatment of Zucker fatty rats with an α-NDP-MSH derivative

(HP228) has been reported to activate MC-1R, MC-3R, MC-4R and MC-5R and to attenuate food intake and body weight gain over a 12 week period.

Five MC-Rs have thus far been identified, and these are expressed in different tissues. MC-1R was initially characterized by dominant gain of function mutations at the extension locus, affecting coat color by controlling phaeomelanin to eumelanin conversion through control of tyrosinase. MC-1R is mainly expressed in melanocytes. MC-2R is expressed in the adrenal gland and represents the ACTH receptor. MC-3R is expressed in the brain, gut and placenta and may be involved in the control of food intake and thermogenesis. MC-4R is uniquely expressed in the brain and its inactivation was shown to cause obesity. (A. Kask, et al., "Selective antagonist for the melanocortin-4-receptor (HS014) increases food intake in free-feeding rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245:90-93, 1998). MC-5R is expressed in many tissues including white fat, placenta and exocrine glands. A low level of expression is also observed in the brain. MC-5R knock out mice reveal reduced sebaceous gland lipid production (Chen et al., *Cell*, 91:789-798, 1997).

MC-4R appears to play role in other physiological functions as well, namely controlling grooming behavior, erection and blood pressure. Erectile dysfunction denotes the medical condition of inability to achieve penile erection sufficient for successful intercourse. The term "impotence" is often times employed to describe this prevalent condition. Synthetic melanocortin receptor agonists have been found to initiate erections in men with psychogenic erectile dysfunction (H. Wessells et al., "Synthetic Melanotropic Petide Initiates Erections in Men With Psychogenic Erectile Dysfunction: Double-Blind, Placebo Controlled Crossover Study," *J. Urol.*, 160: 389-393, 1998). Activation of melanocortin receptors of the brain appears to cause normal stimulation of sexual arousal. Evidence for the involvement of MC-R in male and/or female sexual dysfunction is detailed in WO 00/74670.

Diabetes is a disease in which a mammal's ability to regulate glucose levels in the blood is impaired because the mammal has a reduced ability to convert glucose to glycogen for storage in muscle and liver cells. In Type I diabetes, this reduced ability to store glucose is caused by reduced insulin production. "Type II Diabetes" or "non-insulin dependent diabetes mellitus" (NIDDM) is the form of diabetes, which is due to a profound

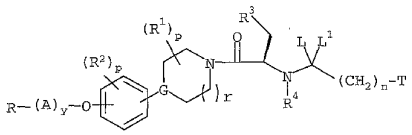
resistance to insulin stimulating or regulatory effect on glucose and lipid metabolism in the main insulin-sensitive tissues, muscle, liver and adipose tissue. This resistance to insulin responsiveness results in insufficient insulin activation of glucose uptake, oxidation and storage in muscle and inadequate insulin repression of lipolysis in adipose tissue and of glucose production and secretion in liver. When these cells become desensitized to insulin, the body tries to compensate by producing abnormally high levels of insulin and hyperinsulemia results. Hyperinsulemia is associated with hypertension and elevated body weight. Since insulin is involved in promoting the cellular uptake of glucose, amino acids and triglycerides from the blood by insulin sensitive cells, insulin insensitivity can result in elevated levels of triglycerides and LDL which are risk factors in cardiovascular diseases. The constellation of symptoms which includes hyperinsulemia combined with hypertension, elevated body weight, elevated triglycerides and elevated LDL is known as Syndrome X.

Spiropiperidine and piperidine derivates have been disclosed in U.S. Pat. No. 6,294,534 B1, WO 01/70337, WO 00/74679 and WO 01/70708 as agonists of melanocortin receptor(s), which can be used for the treatment of diseases and disorders, such as obesity, diabetes and sexual dysfunction.

In view of the unresolved deficiencies in treatment of various diseases and disorders as discussed above, it is an object of the present invention to provide novel piperazine derivatives, which are useful as melanocortin receptor agonists to treat obesity, diabetes, and male and female sexual dysfunction.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a compound of novel piperazine or piperidine derivatives as melanocortin receptor agonists as shown formula I:



(I)

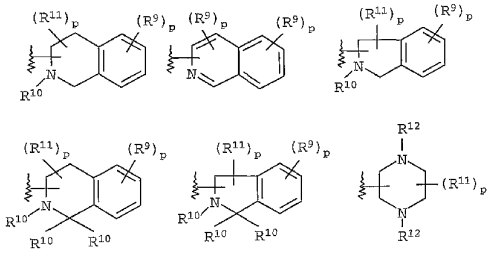
or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

G is CR^1 or N;

A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

L and L^1 are independently: hydrogen or together oxo;

T is:



R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

R^1 is independently:

hydrogen, $CONH(C_1$-C_8 alkyl), C_1-C_8 alkyl, (D)phenyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl or oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen which forms an amide bond when G is N;

R^2 is independently:

hydrogen,

halo

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is independently: aryl or thienyl;

wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of:

cyano, halo, C_1-C_8 alkyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl and C_1-C_4 haloalkyloxy;

R^4 is independently:

hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_3-C_7 cycloalkyl or $(CH_2)_nO(C_1$-C_8 alkyl), wherein n is 2-8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^9 is independently:

hydrogen,

hydroxy,

(D)cyano,

halo,

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkoxy,
C_3-C_7 cycloalkyl,
C_1-C_4 haloalkyl,
(D)heterocyclyl
(D)$C(O)R^8$,
(D)$C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$,
C_1-C_8 alkyl-$N(R^8)_2$,
(D)OR^8,
(D)$OCOR^8$,
(D)$OC(O)N(R^8)_2$,
(D)$N(R^8)_2$,
(D)$NR^8C(O)R^8$,
(D)$NR^8C(O)OR^8$,
(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$,
(D)$NR^8SO_2R^8$,
(D)SR^8,
(D)SOR^8,
(D)SO_2R^8, or
(D)$SO_2N(R^8)_2$;

each R^{10} is independently:
hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, $C(O)C_1$-C_8 alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl;

each R^{11} is independently:

hydrogen,

C_1-C_8 alkyl,

(D)aryl,

(D)heteroaryl

$(CH_2)_nN(R^8)_2$,

$(CH_2)_nNR^8C(O)C_1$-C_4 alkyl,

$(CH_2)_nNR^8SO_2C_1$-C_4 alkyl,

$(CH_2)_nSO_2N(R^8)_2$,

$(CH_2)_n[O]_qC_1$-C_8 alkyl,

$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8COR^8$,

$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8SO_2R^8$,

$(CH_2)_n[O]_q$-heterocyclyl or

$(CH_2)_n[O]_q(C_1$-C_8 alkyl)-heterocyclyl; and

wherein n is 2-8;

each R^{12} is independently:

hydrogen,

C_1-C_8 alkyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl,

(D)phenyl

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)phenyl,

SO_2C_1-C_8 alkyl or

SO_2-phenyl;

D is a bond or $-(CH_2)_n-$;

n is 0-8;

p is 0-4;

q is 0-1;

r is 1-2; and

y is 0-1.

The compounds of the present invention are useful in preventing or treating obesity or diabetes mellitus in a mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I.

The compounds of the present invention are also useful in preventing or treating male or female sexual dysfunction in mammal, more specifically erectile dysfunction, comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I.

Also within the scope of the present invention is a pharmaceutical composition or formulation which comprises a pharmaceutical carrier and at least one compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof.

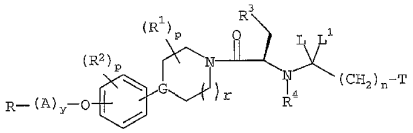
The present invention further includes a process of making a pharmaceutical composition or formulation comprising a compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salt or stereoisomers thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further includes a process of preparing a compound of formula I.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to melanocortin receptor agonists, and more particularly piperazine and piperidine derivatives as melanocortin receptor agonists. The compounds of present invention are useful for the treatment or prevention of diseases and disorders responsive to the activation of melanocortin receptors, such as obesity, diabetes and sexual dysfunction including erectile dysfunction and female sexual dysfunction.

An embodiment of the present invention is a compound of formula I:



(I)

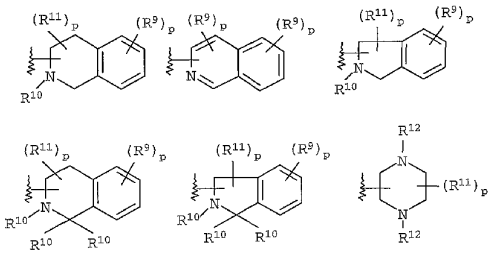
or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

G is CR^1 or N;

A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

L and L^1 are independently: hydrogen or together oxo;

T is:



R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

R^1 is independently:

hydrogen, $CONH(C_1\text{-}C_8$ alkyl), $C_1\text{-}C_8$ alkyl, (D)phenyl, $(D)C_3\text{-}C_7$ cycloalkyl or oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen which forms an amide bond when G is N;

R^2 is independently:

hydrogen,

halo

$C_1\text{-}C_8$ alkyl,

$C_1\text{-}C_8$ alkylsulfonyl,

$(D)C_3\text{-}C_7$ cycloalkyl or

$C_1\text{-}C_4$ haloalkyl;

R^3 is independently: aryl or thienyl;

wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of:

cyano, halo, C_1-C_8 alkyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl and C_1-C_4 haloalkyloxy;

R^4 is independently:

hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_3-C_7 cycloalkyl or $(CH_2)_nO(C_1$-C_8 alkyl), wherein n is 2-8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^9 is independently:

hydrogen,

hydroxy,

(D)cyano,

halo,

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkoxy,
C_3-C_7 cycloalkyl,
C_1-C_4 haloalkyl,
(D)heterocyclyl
(D)C(O)R^8,
(D)C(O)$(CH_2)_n N(R^8)_2$,
C_1-C_8 alkyl-$N(R^8)_2$,
(D)OR^8,
(D)$OCOR^8$,
(D)$OC(O)N(R^8)_2$,
(D)$N(R^8)_2$,
(D)$NR^8C(O)R^8$,
(D)$NR^8C(O)OR^8$,
(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$,
(D)$NR^8SO_2R^8$,
(D)SR^8,
(D)SOR^8,
(D)SO_2R^8, or
(D)$SO_2N(R^8)_2$;

each R^{10} is independently:
hydrogen, $(C_1$-$C_8)$alkyl, C(O)C_1-C_8 alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl;

each R^{11} is independently:

hydrogen,

C_1-C_8 alkyl,

(D)aryl,

(D)heteroaryl

$(CH_2)_nN(R^8)_2$,

$(CH_2)_nNR^8C(O)C_1$-C_4 alkyl,

$(CH_2)_nNR^8SO_2C_1$-C_4 alkyl,

$(CH_2)_nSO_2N(R^8)_2$,

$(CH_2)_n[O]_qC_1$-C_8 alkyl,

$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8COR^8$,

$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8SO_2R^8$,

$(CH_2)_n[O]_q$-heterocyclyl or

$(CH_2)_n[O]_q(C_1$-C_8 alkyl)-heterocyclyl; and

wherein n is 2-8;

each R^{12} is independently:

hydrogen,

C_1-C_8 alkyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl,

(D)phenyl

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)phenyl,

SO_2C_1-C_8 alkyl or

SO_2-phenyl;

D is a bond or $-(CH_2)_n-$;

n is 0-8;

p is 0-4;

q is 0-1;

r is 1-2; and

y is 0-1.

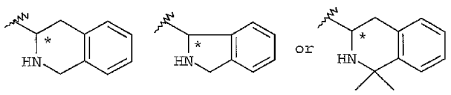
The compound of the present invention as recited above, wherein the heterocycly is a 4-, 5- or 6-membered ring containing one nitrogen atom.

The compound of the present invention as recited above, wherein the heterocyclyl is a 6-membered ring containing one nitrogen and one oxygen atom.

The compound of the present invention as recited above, wherein R^3 is phenyl optionally para-substituted with fluoro, chloro, bromo, iodo, benzyloxy, methoxy or methyl. The preferred R^3 is phenyl para-substituted with chloro, fluoro or methoxy.

The compound of the present invention as recited above, wherein R^4 is hydrogen.

The compound of the present invention as recited above, wherein $-(CH_2)_n-T$ is:

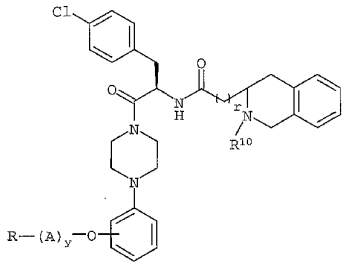


where

* denotes a chiral carbon atom having a R or S configuration.

The compound of the present invention as recited above, wherein L and L^1 are together oxo and the chiral carbon has R configuration.

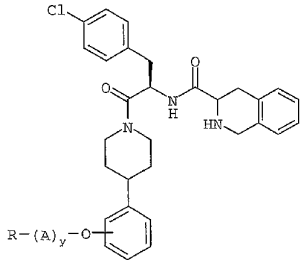
A preferred embodiment of the present invention provides a compound of formula II,



(II)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof.

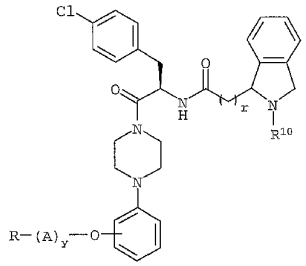
Yet another preferred embodiment of the present invention provides a compound of formula III,



(III)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof.

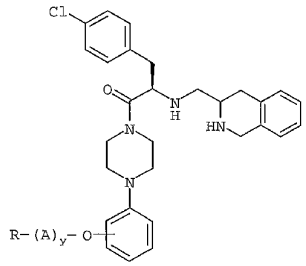
Yet another preferred embodiment of the present invention provides a compound of formula IV,



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof.

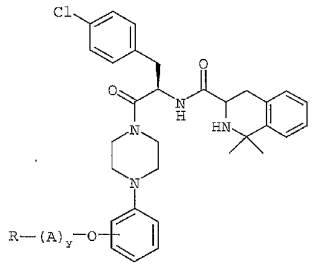
Yet another preferred embodiment of the present invention provides a compound of formula V,



(V)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof.

Yet another preferred embodiment of the present invention provides a compound of formula VI,



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof.

The substituents of the compound of present invention as recited above in formula (II) to (VI) are as follows:

A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

r is 0 or 1;

y is 0 or 1;

D is a bond or -$(CH_2)_n$-;

n is 0-8;

R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

$(D)C_3$-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^{10} is independently:

hydrogen, $(C_1$-$C_8)$alkyl, $C(O)C_1$-C_8 alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl.

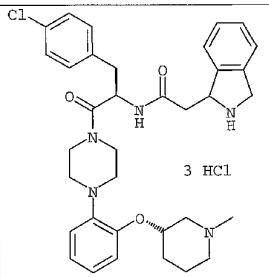
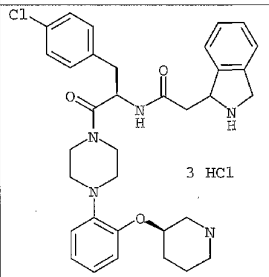
The compound of present invention as recited above in formula (II)-(VI), wherein $O-(A)_y-R$ is attached to ortho position of the phenyl ring.

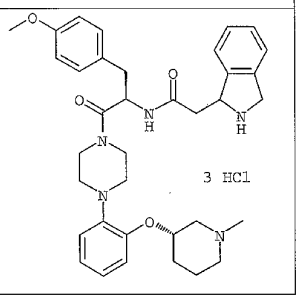
The compound of present invention as recited above in formula (II)-(VI), wherein the heterocycly is a 4-, 5- or 6-membered ring containing one nitrogen atom.

The compound of present invention as recited above in formula (II)-(VI), wherein the nitrogen is substituted with one substituent selected from R^8 when y is 0.

The compound of present invention as recited above in formula (II)-(VI), wherein the heterocyclyl is a 6-membered ring containing one nitrogen and one oxygen atom.

The most preferred compounds of the present invention are:

Name of Compound	Compound
(N-(1-(4-R-chlorobenzyl)-2-{4-[2-(1-methyl-S-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-aceamide, trihydrochloride	 3 HCl
(N-(1-(4-R-chlorobenzyl)-2-oxo-2-{4-[2-(R-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-aceamide, trihydrochloride	 3 HCl

Name of Compound	Compound
2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-N-(1-(4-methoxy-benzyl)-2-{4-[2-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-acetamide, trihydrochloride	

Also encompassed by the present invention is a pharmaceutical composition or formulation, which comprises a pharmaceutical carrier and at least one compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof. The pharmaceutical composition and or formulation may optionally further include a second active ingredient selected from the group consisting of an insulin sensitizer, insulin mimetic, sulfonylurea, alpha-glucosidase inhibitor, HMG-CoA reductase inhibitor, sequestrant cholesterol lowering agent, beta 3 adrenergic receptor agonist, neuropeptide Y antagonist, phosphodiester V inhibitor, and an alpha 2 adrenergic receptor antagonist.

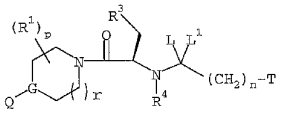
Yet another aspect of the present invention is a process of making a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salt or stereoisomers thereof as recited above and a pharmaceutically acceptable carrier.

Yet another aspect of the present invention is a method of preventing or treating obesity or diabetes mellitus in mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I.

Yet anther aspect of the present invention is a method of preventing or treating male or female sexual dysfunction in mammal, more specifically the male or female

sexual dysfunction, comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I.

Yet another aspect of the present invention is a process for preparing a compound of formula I:



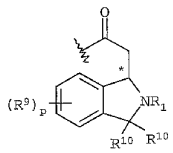
(I)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

G is CR^1 or N;

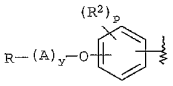
A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

-CLL^1-$(CH_2)_n$-T is:



wherein R_1 is hydrogen, C_1-C_8 alkyl, Boc, CBZ, FMOC, phenyl or (C_1-C_8 alkyl)phenyl;

Q represents a moiety:



R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

R^1 is independently:

hydrogen, $CONH(C_1$-C_8 alkyl), C_1-C_8 alkyl, (D)phenyl, $(D)C_3$-C_7 cycloalkyl or oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen which forms an amide bond when G is N;

R^2 is independently:

hydrogen,

halo

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$(D)C_3$-C_7 cycloalkyl or

C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is independently: aryl or thienyl;

wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of:

cyano, halo, C_1-C_8 alkyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl and C_1-C_4 haloalkyloxy;

R^4 is independently:

hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_3-C_7 cycloalkyl or $(CH_2)_nO(C_1$-C_8 alkyl), wherein n is 2-8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^9 is independently:

hydrogen,

hydroxy,

(D)cyano,

halo,

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkoxy,
C_3-C_7 cycloalkyl,
C_1-C_4 haloalkyl,
(D)heterocyclyl
(D)$C(O)R^8$,
(D)$C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$,
C_1-C_8 alkyl-$N(R^8)_2$,
(D)OR^8,
(D)$OCOR^8$,
(D)$OC(O)N(R^8)_2$,
(D)$N(R^8)_2$,
(D)$NR^8C(O)R^8$,
(D)$NR^8C(O)OR^8$,
(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$,
(D)$NR^8SO_2R^8$,
(D)SR^8,
(D)SOR^8,
(D)SO_2R^8, or
(D)$SO_2N(R^8)_2$;

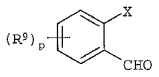
each R^{10} is independently:
hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, $C(O)C_1$-C_8 alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl;

D is a bond or -$(CH_2)_n$-;
n is 0-8;

p is 0-4;
q is 0-1;
r is 1-2; and
y is 0-1;

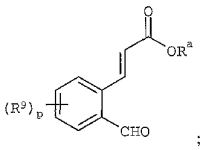
comprising the steps of:

a) reacting a compound having a structural formula 1,



(1)

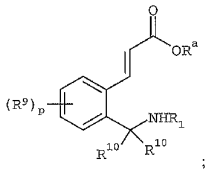
with $CH_2CH=C(O)OR^a$ wherein R^a is hydrogen or C_1-C_8 alkyl and X is halo, in the presence of a catalyst and a base in a suitable organic solvent to give the compound of formula 2,



;

(2)

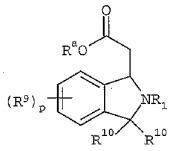
b) reductively aminating the compound of formula 2 in the presence of amine in an acidic condition to give a compound of formula 3,



;

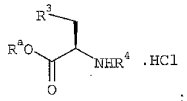
(3)

c) cyclizing the compound of formula 3 by Michael addition to give a compound of formula 4 or stereoisomers thereof,



(4)

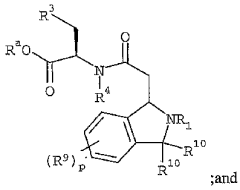
d) coupling the compound of formula 4 or stereoisomers thereof, wherein R^a of compound 4 is H, with a compound of formula 5,



;

(5)

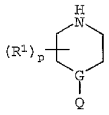
wherein R^a of compound 5 is C_1-C_8 alkyl, to give a compound of formula 6;



;and

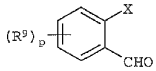
(6)

e) coupling the compound of formula 6, wherein R^a is H, with a compound having a structural,



to afford the compound of formula 1.

The process of present invention as recited above, wherein



in Step (a) is 2-boromobenzaldehydes.

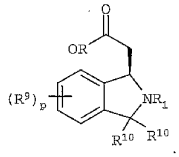
The process of present invention as recited above, wherein $CH_2CH=C(O)OR$ in Step (a) is methylacrylate.

The process of present invention as recited above, wherein the catalyst in Step (a) is selected from the group consisting of: $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$, $Pd(Ph_3P)_4Cl_2$, $Pd(Ph_3P)_4$, $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$/CuI, $Pd(OAc)_2$/Ph_3P-Bu_4NBr, $Pd(Ph_3P)_4Cl_2$/H_2 and $Pd(OAc)_2$/P(O-tol)$_3$; and wherein the base in Step (a) is NR_3 wherein R is hydrogen or C_1-C_8 alkyl.

The process of present invention as recited above, wherein the amine in Step (b) is selected from the group consisting of: benzylamine, alpha-methylbenzylamine and $BocNH_2$.

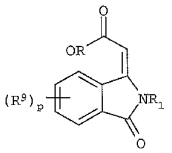
The process of present invention as recited above, wherein the Step (b) further comprises reducing of intermediate imine compound in the presence of reducing agent, the reducing agent being selected from the group consisting of: $NaCNBH_3$, $Na(OAc)_3BH$, $NaBH_4$/H+, and a combination of Et_3SiH and TFA in CH_3CN or CH_2Cl_2.

The process of present invention as recited above, wherein the stereoisomer of compound of formula 4 in Step (c) is a compound of formula 4a.



(4a)

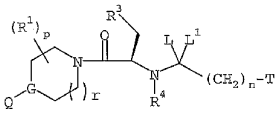
The process of present invention as recited above, wherein the compound of formula 4a is prepared by asymmetric hydrogenation of a compound having structural formula,



The process of present invention as recited above, wherein the Michael addition in Step (c) is carried out in a basic workup condition.

The process of present invention as recited above, wherein the Step (e) further comprises deprotecting or protecting of the compound of formula (4) at NR_1.

Yet another aspect of the present invention is a process for preparing a compound of formula I:



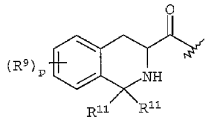
(I)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

G is CR^1 or N;

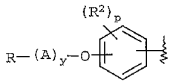
A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

$-CLL^1-(CH_2)_n-T$ is:



;

Q represents a moiety:



R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,
$NR^8SO_2R^8$ or
$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;
heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and
wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

R^1 is independently:
hydrogen, $CONH(C_1-C_8$ alkyl), C_1-C_8 alkyl, (D)phenyl, $(D)C_3-C_7$ cycloalkyl or oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen which forms an amide bond when G is N;

R^2 is independently:
hydrogen,
halo
C_1-C_8 alkyl,
C_1-C_8 alkylsulfonyl,
$(D)C_3-C_7$ cycloalkyl or
C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is independently: aryl or thienyl;
wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of:

cyano, halo, C_1-C_8 alkyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl and C_1-C_4 haloalkyloxy;

R^4 is independently:

hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_3-C_7 cycloalkyl or $(CH_2)_nO(C_1$-C_8 alkyl), wherein n is 2-8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^9 is independently:

hydrogen,

hydroxy,

(D)cyano,

halo,

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkoxy,

C_3-C_7 cycloalkyl,

C_1-C_4 haloalkyl,

(D)heterocyclyl

(D)$C(O)R^8$,

(D)$C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$,

C_1-C_8 alkyl-$N(R^8)_2$,

(D)OR^8,

(D)$OCOR^8$,

(D)$OC(O)N(R^8)_2$,

(D)$N(R^8)_2$,

(D)$NR^8C(O)R^8$,

(D)$NR^8C(O)OR^8$,

(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$,

(D)$NR^8SO_2R^8$,

(D)SR^8,

(D)SOR^8,

(D)SO_2R^8, or

(D)$SO_2N(R^8)_2$;

each R^{11} is independently: hydrogen or (C_1-C_8)alkyl;

D is a bond or -$(CH_2)_n$-;

n is 0-8;

p is 0-4;

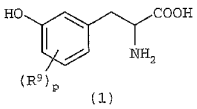
q is 0-1;

r is 1-2; and

y is 0-1;

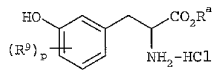
comprising the steps of:

a) esterifying a compound of formula 1,



(1)

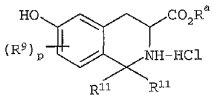
with an alcohol R^aOH to form a compound of formula 2,



(2)

wherein R^a is C_1-C_4 alkyl or (D)phenyl;

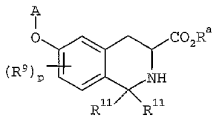
b) reacting a compound of formula 2 with $R^{11}COR^{11}$ to form a compound of formula 3,



(3)

wherein R^{11} is independently hydrogen or C_1-C_4 alkyl;

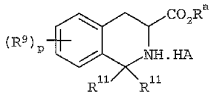
c) reacting a compound of formula 3 with an activating group to form a compound of formula 4,



(4)

wherein A is an activating group;

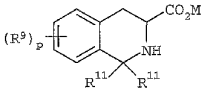
d) deoxygenating the compound of formula 4 by hydrogenation to afford a compound of formula 5,



(5)

;

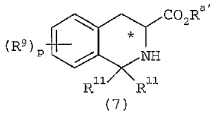
e) optionally reacting the compound of formula 5 with an inorganic base to form a compound of formula 6,



(6)

wherein HA is an acidic and M is a univalent cation;

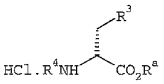
f) resolving the compound of formula 5 or formula 6 to afford a chiral compound of formula 7,



(7)

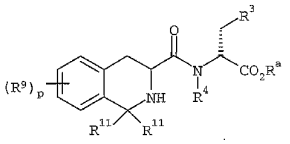
wherein M is hydrogen and $R^{a'}$ is H or R^a;

g) coupling the compound of formula 7 with a compound of formula 8,



(8)

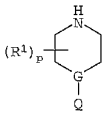
to afford a compound of formula 9,



(9)

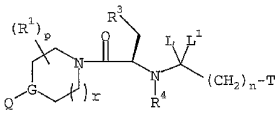
; and

h) coupling the compound of formula 9 with a compound having a



formula, to afford a compound of formula I.

Yet another aspect of the present invention is a process for preparing a compound of formula I,



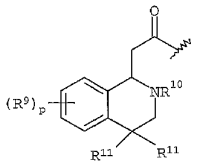
(I)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

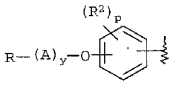
G is CR^1 or N;

A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

$-CLL^1-(CH_2)_n-T$ is:



Q represents a moiety:



R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

Heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

R^1 is independently:

hydrogen, $CONH(C_1\text{-}C_8$ alkyl), $C_1\text{-}C_8$ alkyl, (D)phenyl, $(D)C_3\text{-}C_7$ cycloalkyl or oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen which forms an amide bond when G is N;

R^2 is independently:

hydrogen,

halo

$C_1\text{-}C_8$ alkyl,

$C_1\text{-}C_8$ alkylsulfonyl,

$(D)C_3\text{-}C_7$ cycloalkyl or

$C_1\text{-}C_4$ haloalkyl;

R^3 is independently: aryl or thienyl;

wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of:

cyano, halo, C_1-C_8 alkyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl and C_1-C_4 haloalkyloxy;

R^4 is independently:

hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_3-C_7 cycloalkyl or $(CH_2)_nO(C_1$-C_8 alkyl), wherein n is 2-8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2C_1-C_8 alkyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^9 is independently:

hydrogen,

hydroxy,

(D)cyano,

halo,

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkoxy,

C_3-C_7 cycloalkyl,

C_1-C_4 haloalkyl,

(D)heterocyclyl

(D)$C(O)R^8$,

(D)$C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$,

C_1-C_8 alkyl-$N(R^8)_2$,

(D)OR^8,

(D)$OCOR^8$,

(D)$OC(O)N(R^8)_2$,

(D)$N(R^8)_2$,

(D)$NR^8C(O)R^8$,

(D)$NR^8C(O)OR^8$,

(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$,

(D)$NR^8SO_2R^8$,

(D)SR^8,

(D)SOR^8,

(D)SO_2R^8, or

(D)$SO_2N(R^8)_2$;

each R^{10} is independently:

hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, $C(O)C_1$-C_8 alkyl, aryl C_3-C_7 cycloalkyl, or protecting group selected from Boc, CBZ or FMOC;

each R^{11} is independently: hydrogen or (C_1-C_8)alkyl;

D is a bond or -(CH_2)$_n$-;

n is 0-8;

p is 0-4;

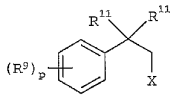
q is 0-1;

r is 1-2; and

y is 0-1;

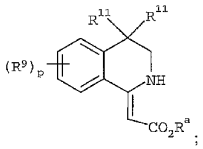
comprising the steps of:

a) reacting a compound formula 1:



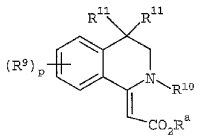
(1)

wherein X is halo, and R^{11} is independently, hydrogen or C1-C4 alkyl, with $CNCH_2CO_2R^a$ wherein R^a is C_1-C_8 alkyl or benzyl to afford a compound of formula 2:



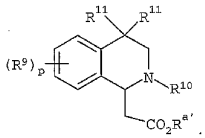
(2);

b) protecting the compound of formula 2 to form the compound of formula 3:



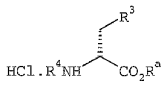
(3)

c) hydrogenating the compound of formula 3 to afford a compound of formula 4:



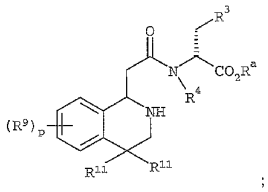
(4);

d) coupling the compound of formula 4 wherein $R^{a'}$ is hydrogen or R^a, with a compound of formula 5,



(5)

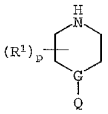
to afford a compound of formula 6,



;

(6)

e) coupling the compound of formula 6 with a compound having a



formula, to afford a compound of formula I.

Throughout the instant application, the following terms have the indicated meanings:

The term "alkyl," unless otherwise indicated, refers to those alkyl groups of a designated number of carbon atoms of either a straight or branched saturated configuration. Examples of "alkyl" includes, but are not limited to methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl and t-butyl, pentyl, hexyl, neopenyl, isopentyl and the like. Alkyl as defined above may be optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiment recited above.

The term "alkenyl" means hydrocarbon chain of a specified number of carbon atoms of either a straight or branched configuration and having at least one carbon-carbon double bond, which may occur at any point along the chain, such as ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, vinyl, alkyl, 2-butenyl and the like. Alkenyl as defined above may be optionally substituted with designated number of substituents as set forth in the embodiment recited above.

The term "haloalkyl" is an alkyl group of indicated number of carbon atoms, which is substituted with one to five halo atoms selected from F, Br, Cl and I. An example of a haloalkyl group is trifluoromethyl.

The term "alkoxy" represents an alkyl group of indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge, such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tert-butoxy, pentoxy, and the like. Alkoxy as defined above may be optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiment recited above.

The term "cycloalkyl" refers to a ring composed of 3 to 7 methylene groups, each of which may be optionally substituted with other hydrocarbon substituents. Examples of cycloalkyl includes, but are not limited to: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl, and the like. Cycloalkyl as defined above may be optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiment recited above.

The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

The term "haloalkyloxy" represents a haloalkyl group of indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge, such as OCF_3. "Haloalkyloxy" as defined above may be optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiment recited above.

The term "aryl" refers to phenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl and the like which is optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiment recited above.

The term "heteroaryl" refers to monocyclic or bicyclic aromatic ring of 5- to 10-carbon atoms containing from one to four heteroatoms selected from O, N, or S, and the heteroaryl being optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiment recited above. Examples of heteroaryl are, but are not limited to furanyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, isoxazoyl, oxazoyl, pyrazoyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidyl, and purinyl, cinnolinyl, benzothienyl, benzotriazolyl, benzoxazolyl, quinoline, isoquinoline and the like.

The "heterocyclyl" is defined as a monocyclic, bicyclic, or tricyclic ring of 5 to 14 carbon atoms which are saturated or partially saturated containing from one to four heteroatoms selected from N, O or S. The "heterocycly" includes "nitrogen containing heterocyclyl," which contains from one to four nitrogen atoms and optionally further contains one other heteroatom selected from O or S. Heterocyclyl as defined above may be optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiment recited above.

A mammal as used in here includes a human and a warm-blooded animal such as a cat, a dog and the like.

The term "composition" or "formulation", as in pharmaceutical composition or formulation, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) that make up the carrier. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention (a compound of formula I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

The term "pharmaceutical" when used herein as an adjective means substantially non-deleterious to the recipient mammal.

The term "unit dosage form" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other non-human animals such as warm-blooded animals each unit containing a predetermined quantity of active ingredient (a compound of formula I) calculated to produce the desired therapeutic effect in association with a suitable pharmaceutical carrier.

The term "treating" or "preventing" as used herein includes its generally accepted meanings, *i.e.*, preventing, prohibiting, restraining, alleviating, ameliorating, slowing, stopping, or reversing the progression or severity of a pathological condition, or sequela thereof as described herein.

"Erectile dysfunction" is a disorder involving the failure of a male mammal to achieve erection, ejaculation, or both. Symptoms of erectile dysfunction include an inability to achieve or maintain an erection, ejaculatory failure, premature ejaculation, inability to

achieve an orgasm. An increase in erectile dysfunction is often associated with age and is generally caused by a physical disease or as a side effect of drug treatment.

"Female sexual dysfunction" encompasses, without limitation, conditions such as a lack of sexual desire and related arousal disorders, inhibited orgasm, lubrication difficulties, and vaginismus.

Because certain compounds of the invention contain an acidic moiety (e.g., carboxy), the compound of formula I may exist as a pharmaceutical base addition salt thereof. Such salts include those derived from inorganic bases such as ammonium and alkali and alkaline earth metal hydroxides, carbonates, bicarbonates and the like, as well as salts derived from basic organic amines such as aliphatic and aromatic amines, aliphatic diamines, hydroxy alkamines, and the like.

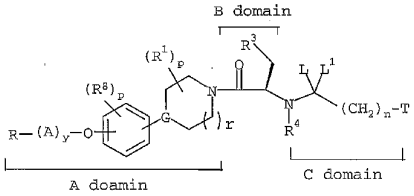
Because certain compounds of the invention contain a basic moiety (e.g., amino), the compound of formula I can also exist as a pharmaceutical acid addition salt. Such salts include sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, decanoate, caprylate, acrylate, formate, isobutyrate, heptanoate, propiolate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, 2-butyne-1,4 dioate, 3-hexyne-2, 5-dioate, benzoate, chlorobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, phthalate, xylenesulfonate, phenylacetate, phenylpropionate, phenylbutyrate, citrate, lactate, hippurate, beta-hydroxybutyrate, glycollate, maleate, tartrate, methanesulfonate, propanesulfonate, naphthalene-l-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, mandelate and the like salts. Preferred salt form of compound of formula I is an acid addition salts, more specifically hydrochloride salt.

Some of the compounds described herein may exist as tautomers such as keto-enol tautomers. The individual tautomers as well as mixtures thereof are encompassed within the scope of the present invention.

Utility

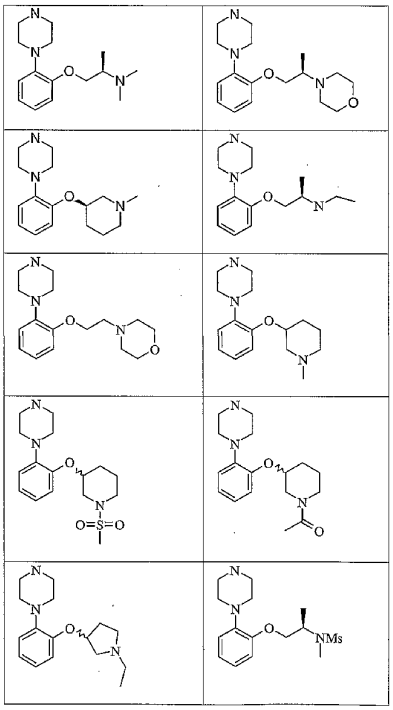
Compounds of formula I are effective as melanocortin receptor modulators, particularly as agonists of the human MC-4 receptor. As melanocortin receptor agonists, the compounds of formula I are useful in the treatment of diseases, disorders or conditions responsive to the activation of one or more of the melanocortin receptors including, but not limited to, MC-1, MC-2, MC-3, MC-4, and MC-5. Diseases, disorders or conditions receptive to treatment with a MC-4 agonist include those mentioned above and those described in WO 00/74679, the teachings of which are herein incorporated by reference. In particular diseases, disorders or conditions receptive to treatment with a MC-4 agonist include obesity or diabetes mellitus, male or female sexual dysfunction, more specifically erectile dysfunction.

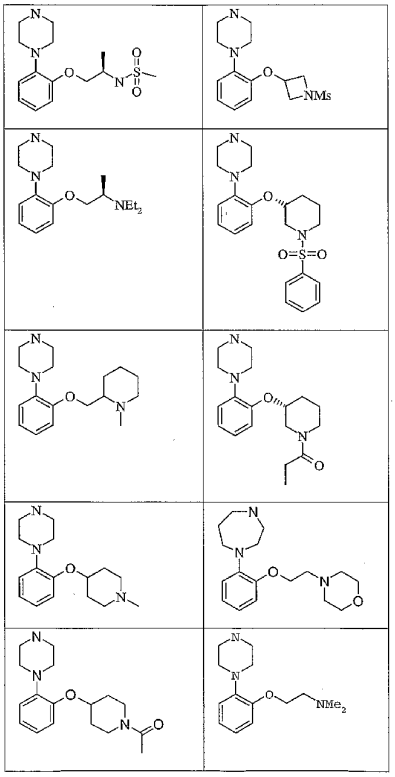
When describing various aspects of the present compounds of formula I, the terms "A domain", "B domain" and "C domain" are used below. This domain concept is illustrated below:

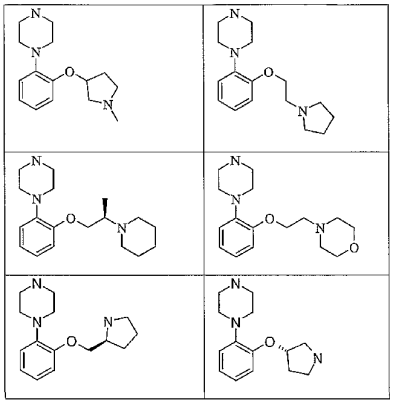


The following listing provides some of examples "A domain", "B domain" and "C domain" of the compound of formula I. These listings are provided as illustrative purposes and as such are not meant to be limiting.

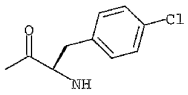
Examples of A domain:

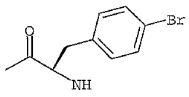


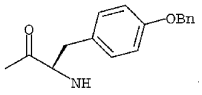

NMs
NEt2
O=S=O
O
NMe2

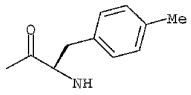


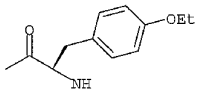
Examples of B domain:

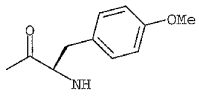


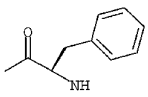


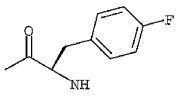


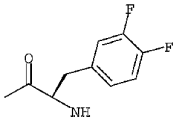




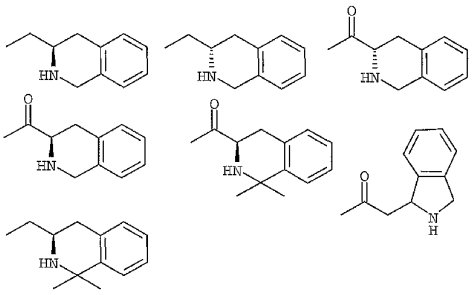








Examples of C domain:



Formulation

The compound of formula I is preferably formulated in a unit dosage form prior to administration. Accordingly the present invention also includes a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and a suitable pharmaceutical carrier.

The present pharmaceutical compositions are prepared by known procedures using well-known and readily available ingredients. In making the formulations of the present invention, the active ingredient (a compound of formula I) is usually mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier, which may be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the carrier serves as a diluents, it may be a solid, semisolid or liquid material which acts as a vehicle, excipient or medium for the active ingredient. Thus, the compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosol (as a solid or in a liquid medium), soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions and sterile packaged powders.

Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water syrup, methyl cellulose, methyl and propylhydroxybenzoates, talc, magnesium stearate and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents or flavoring agents. The compositions of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the active ingredient after administration to the patient.

Dosage:

The specific dose administered is determined by the particular circumstances surrounding each situation. These circumstances include, the route of administration, the prior medical history of the recipient, the pathological condition or symptom being treated, the severity of the condition/symptom being treated, and the age and sex of the recipient. Additionally, it would be understood that the therapeutic dosage administered can be determined by the physician in the light of the relevant circumstances.

Generally, an effective minimum daily dose of a compound of formula I is about 1, 5, 10, 15, or 20 mg. Typically, an effective maximum dose is about 500, 100, 60, 50, or 40 mg. The suitable dose may be determined in accordance with the standard practice in the medical arts of "dose titrating" the recipient, which involves administering a low dose of the compound initially and then gradually increasing the does until the desired therapeutic effect is observed.

Route of Administration

The compounds may be administered by a variety of routes including the oral, rectal, transdermal, subcutaneous, topical, intravenous, intramuscular or intranasal routes.

Combination Therapy

Compounds of formula I may be used in combination with other drugs that are used in the treatment of the diseases or conditions for which compounds of formula I are

useful. Such other drugs may be administered by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of formula I. When a compound of formula I is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of formula I is preferred. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients in addition to a compound of formula I. Examples of other active ingredients that may be combined with a compound of formula I, either administered separately or in the same pharmaceutical compositions, include but are not limited to:

(a) insulin sensitizers including (i) PPARγ agonists such as the glitazones (e.g. troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, BRL49653 and the like) and compounds disclosed in WO97/27857, WO 97/28115, WO 97/28137 and WO97/27847; (ii) biguanides such as metformin and phenformin;

(b) insulin or insulin mimetics;

(c) sulfonylureas such as tolbutamide and glipizide;

(d) α-glucosidase inhibitors (such as acarbose),

(e) cholesterol lowering agents such as (i) HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin and pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, and other statins), (ii) sequestrants (cholestyramine, colestipol and a dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran), (iii) nicotinyl alcohol nicotinic acid or a salt thereof, (iv) proliferator-activater receptor α-agonists such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrate and benzafibrate), (v) inhibitors of cholesterol absorption such as β-sitosterol and acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors such as melinamide, (vi) probucol, (vii) vitamin E, and (viii) thyromimetics;

(f) PPARδ agonists such as those disclosed in WO97/28149;

(g) antiobesity compounds such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, and β-3 adrenergic receptor agonists;

(h) feeding behavior modifying agents such as neuropeptide Y antagonists (e.g. neuropeptide Y5) as disclosed in WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 and WO 97/20823;

(i) PPARα agonists as described in WO 97/36579;

(j) PPARγ antagonists as described in WO97/10813;

(k) serotonin reuptake inhibitors, such as fluoxetine and sertraline;

(l) growth hormone secretagogues such as MK-0677; and

(m) agents useful in the treatment of male and/or female sexual dysfunction, such as phosphodiester V inhibitors including sildenafil and ICI-351, and α-2 adrenergic receptor antagonists including phentolamine mesylate; and dopamine-receptor agonists, such as apomorphine.

Biological Assays

A. Binding Assay:

The radioligand binding assay is used to identify competitive inhibitors of ^{125}I-NDP-α-MSH binding to cloned human MCRs using membranes from stably transfected human embryonic kidney (HEK) 293 cells.

HEK 293 cells transfected with human or rat melanocortinin receptors are grown either as adherent monolayers or suspension culture. Monolayer cells are grown in roller bottle cultures at 37°C and 5% CO_2/air atmosphere in a 3:1 mixture of Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) and Ham's F12 containing 25 mM L-glucose, 100 units/ml penicillin G, 100 microgram/ml streptomyocin, 250 nanogram/ml amphoterin B, 300 microgram/ml genticin and supplemented with 5% fetal bovine serum. Monolayer cells are adapted to suspension culture (Berg et al., *Biotechniques* Vol. 14, No.6, 1993) and are grown in either spinner or shaker flasks (37°C and 7.5% CO_2/air overlay) in a modified DME/F12 medium containing 0.1 mM $CaCl_2$, 2% equine serum and 100 microgram/ml sodium heparin to prevent cell-cell aggregation. Cells are harvested by centrifugation, washed in PBS, and pellets are stored frozen at -80°C until membrane preparations.

The cell pellets are resuspended in 10 volumes of membrane preparation buffer (*i.e.*, 1 g pellet to 10 ml buffer) having the following composition: 50 mM Tris pH 7.5 @ 4°C, 250 mM sucrose, 1 mM $MgCl_2$, Complete® EDTA-free protease inhibitor tablet (Boehringer Mannheim), and 24 micrograms/ml DNase I (Sigma, St. Louis, MO). The cells are homogenized with a motor-driven dounce using 20 strokes, and the homogenate is centrifuged at 38,000 x g at 4°C for 40 minutes. The pellets are resuspended in membrane preparation buffer at a concentration of 2.5-7.5 mg/ml and 1 milliliter aliquots of membrane homogenates are quickly frozen in liquid nitrogen and then stored at –80°C.

Solutions of a compound of formula I (300 picomolar to 30 micromolar) or unlabelled NDP-α-MSH (1 picomolar to 100 nanomolar) are added to 150 microliters of membrane binding buffer to yield final concentrations (listed in parantheses). The membrane binding buffer has the following composition: 25 mM HEPES pH 7.5; 10 mM $CaCl_2$; 0.3% BSA). One hundred fifty microliters of membrane binding buffer containing 0.5-5.0 microgram membrane protein is added, followed by 50 nanomolar ^{125}I-NDP-α-MSH to final concentration of 100 picomolar. Additionally, fifty microliters of SPA beads (5 mg/ml) are added and the resulting mixture is agitated briefly and incubated for 10 hours at r.t. The radioactivity is quantified in a Wallac Trilux Microplate Scintillation counter. IC_{50} values obtained in competition assays are converted to affinity constants (K_i values) using the Cheng-Prusoff equation: $K_i=IC_{50}/(1 + D/K_d)$.

B. Functional Assay:

Functional cell based assays are developed to discriminate agonists and antagonists.

Agonist Assay: HEK 293 cells stably expressing a human melanocortin receptor (see *e.g.*, Yang, et al., *Mol-Endocrinol.*, 11(3): 274-80, 1997) are dissociated from tissue culture flasks using a trypsin/EDTA solution(0.25%; Life Technologies, Rockville, MD). Cells are collected by centrifugation and resuspended in DMEM (Life Technologies, Rockville, MD) supplemented with 1% L-glutamine and 0.5% fetal bovine serum. Cells are counted and diluted to $4.5x10^5$/ml.

A compound of formula I is diluted in dimethylsulfoxide (DMSO) (3×10^{-5} to 3×10^{-10} M final concentrations) and 0.05 volume of compound solution is added to 0.95 volumes of cell suspension; the final DMSO concentration is 0.5%. After incubation at 37°C/5% CO_2 for 5 hours, cells are lysed by addition of luciferin solution (50 mM Tris, 1 mM $MgCl_2$, 0.2 % Triton-X100, 5 mM DTT, 500 micromolar Coenzyme A, 150 micromolar ATP, and 440 micromolar luciferin) to quantify the activity of the reporter gene luciferase, an indirect measurement of intracellular cAMP production.

Luciferase activity is measured from the cell lysate using a Wallac Victor 2 luminometer. The amount of lumen production which results from a compound of formula I is compared to that amount of lumens produced in response to NDP-α-MSH, defined as a 100% agonist, to obtain the relative efficacy of a compound. The EC_{50} is defined as the compound concentration that results in half maximal stimulation, when compared to its own maximal level of stimulation.

Antagonist assay: Antagonist activity is defined as the ability of a compound to block lumen production in response to NDP-α-MSH. Concentration-response curves are generated for NDP-α-MSH in the absence and presence of a fixed concentration of a solution of a compound of formula I (10 x K_i from binding assays). Suspensions of MCR-expressing cells are prepared and are incubated with NDP-α-MSH and compound solutions for 5 hours as described above. The assay is terminated by the addition of luciferin reagent and lumen production is quantified. Antagonist potency is determined from the rightward shift of the EC_{50} value in the absence of a compound of formula I using the equation: K_b = Concentration of Antagonist/[(EC_{50}'/EC_{50})–1].

Whole Cell cAMP Accumulation Assay

Compound Preparation

In the agonist assay, compounds are prepared as 10mM and NDP-alpha-MSH (control) as 33.3 μM stock solutions in 100 % DMSO. These are serially diluted in 100 % DMSO. The compound plate is further diluted 1:200 in compound dilution buffer (HBSS-092, 1 mM Ascorbic Acid, 1 mM IBMX, 0.6% DMSO, 0.1% BSA). The final concentration

range being 10 μM–100 pM for compound and 33.33 nM–0.3 pM for control in 0.5 % DMSÖ. Transfer 20 μl from this plate into four PET 96-well plates (all assays are performed in duplicate for each receptor).

Cell Culture and Cell Stimulation

HEK 293 cells stably transfected with the MC3R and MC4R were grown in DMEM containing 10% FBS and 1%Antibiotic/Antimycotic Solution. On the day of the assay the cells were dislodged with enzyme free cell dissociation solution and resuspended in cell buffer (HBSS-092, 0.1% BSA, 10 mM HEPES) at 1 x e6 cells/ml. Add 40μl of cells/well to the PET 96-well plates containing 20 microliter diluted compound and control. Incubate @ 37°C in a water bath for 20 minutes. Stop the assay by adding 50μl Quench Buffer (50 mM Na Acetate, 0.25% Triton X-100).

Radioligand Binding Assays

Radioligand binding assays were run in SPA buffer (50mM Sodium Acetate, 0.1% BSA). The beads, antibody and radioligand were diluted in SPA buffer to provide sufficient volume for each 96-well plate. To each quenched assay well was added 100 microliter cocktail containing 33.33 microliter of beads, 33.33 microliter antibody and 33.33 microliter ^{125}I-cAMP. This was based on a final concentration of 6.3 mg/ml beads, 0.65% anti-goat antibody and 61 pM of ^{125}I-cAMP (containing 25000-30000 CPM) in a final assay volume of 210 microliter. The plates were counted in a Wallac MicroBeta counter after a 12-hour incubation.

The data was converted to pmoles cAMP using a standard curve assayed under the same conditions. The data was analyzed using Activity Base software to generate agonist potencies (EC50) and percent relative efficacy data to NDP-alpha-MSH.

C. In vivo Food Intake Models:

1) Daily food intake. Male Long-Evans rats are injected intracerebroventricularly (ICV) with a test compound in 5 microliters of 50% propylene glyco/artificial cerebrospinal fluid one hour prior to onset of dark cycle (12 hours). Food

intake is determined by subtracting the food weight remaining after 24 hours from food weight just prior to ICV injection.

2) Acute Calorimetry. Male Long-Evans rats are administered test compound by subcutaneous injection, intramuscular injection, intravenous injection, intraperitoneal injection, ICV injection or by oral gavage between 0 and 5 hours after the onset of the dark cycle. Rats are placed into a calorimetry chamber and the volume of oxygen consumed and volume or carbon dioxide exhaled are measured each hour for 24 hours. Food intake is measured for the 24 hour period as described in C.1). Locomoter activity is measured when the rat breaks a series of infrared laser beams when in the calorimeter. These measurements permit calculation of energy expenditure, respiratory quotient and energy balance.

3) Food intake in diet induced obese mice. Male C57/B16J mice maintained on a high fat diet (60% fat calories) for 6.5 months from 4 weeks of age are dosed intraperitoneally with a compound of formula I. Food intake and body weight are measured over an eight day period. Biochemical parameters relating to obesity, including leptin, insulin, triglyceride, free fatty acid, cholesterol and serum glucose levels are determined.

D. Rat Ex Copula Assay:

Sexually mature male Caesarian Derived Sprague Dawley (CD) rats (over 60 days old) are used with the suspensory ligament surgically removed to prevent retraction of the penis back into the penile sheath during the ex copula evaluations. Animals receive food and water *ad lib* and are kept on a normal light/dark cycle. Studies are conducted during the light cycle.

1) Conditioning to Supine Restraint for Ex Copula Reflex Tests. This conditioning takes about 4 days. Day 1, the animals are placed in a darkened restrainer and left for 15 - 30 minutes. Day 2, the animals are restrained in a supine position in the restrainer for 15 - 30 minutes. Day 3, the animals are restrained in the supine position with the penile sheath retracted for 15 - 30 minutes. Day 4, the animals are restrained in the supine position with the penile sheath retracted until penile responses are observed. Some animals require additional days of conditioning before they are completely acclimated to the

procedures; non-responders are removed from further evaluation. After any handling or evaluation, animals are given a treat to ensure positive reinforcement.

2) Ex Copula Reflex Tests. Rats are gently restrained in a supine position with their anterior torso placed inside a cylinder of adequate size to allow for normal head and paw grooming. For a 400-500 gram rat, the diameter of the cylinder is approximately 8 cm. The lower torso and hind limbs are restrained with a non-adhesive material (vetrap). An additional piece of vetrap with a hole in it, through which the glans penis will be passed, is fastened over the animal to maintain the preputial sheath in a retracted position. Penile responses will be observed, typically termed ex *copulu* genital reflex tests. Typically, a series of penile erections will occur spontaneously within a few minutes after sheath retraction. The types of normal reflexogenic erectile responses include elongation, engorgement, cup and flip. An elongation is classified as an extension of the penile body. Engorgement is a dilation of the glans penis. A cup is defined as an intense erection where the distal margin of the glans penis momentarily flares open to form a cup. A flip is a dorsiflexion of the penile body.

Baseline and/or vehicle evaluations are conducted to determine how and if an animal will respond. Some animals have a long duration until the first response while others are non-responders altogether. During this baseline evaluation, latency to first response time, number and type of responses are recorded. The testing time frame is 15 minutes after the first response.

After a minimum of 1 day between evaluations, these same animals are administered a compound of formula I at 20 mg/kg and evaluated for penile reflexes. All evaluations are videotaped and scored later. Data are collected and analyzed using paired 2 tailed t-tests to compared baseline and/or vehicle evaluations to drug treated evaluations for individual animals. Groups of a minimum of 4 animals are utilized to reduce variability.

Positive reference controls are included in each study to assure the validity of the study. Animals can be dosed by a number of routes of administration depending on the nature of the study to be performed. The routes of administration includes intravenous (IV), intraperitoneal (IP), subcutaneous (SC) and intracerebral ventricular (ICY).

E. Models of Female Sexual Dysfunction:

Rodent assays relevant to female sexual receptivity include the behavioral model of lordosis and direct observations of copulatory activity. There is also a urethrogenital reflex model in anesthetized spinally transected rats for measuring orgasm in both male and female rats. These and other established animal models of female sexual dysfunction are described in McKenna, et al., *Am. J. Physiol.*, (Regulatory Integrative Comp. Physiol 30):R1276-R1285, 1991; McKenna, et al., *Pharm. Bioch. Behav.*, 40:151-156, 1991; and Takahashi, et al., *Brain Res.*, 359:194-207, 1985.

Preparation of the Compounds of the Invention

Preparation of the compounds of the present invention may be carried out via sequential or convergent synthetic routes. The skilled artisan will recognize that, in general, the three domains of a compound of formula I are connected via amide bonds. The B and C domains are optionally connected via a reduced or partially reduced amide bond (*e.g.*, via reductive amination). The skilled artisan can, therefore, readily envision numerous routes and methods of connecting the three domains via standard peptide coupling reaction conditions.

The phrase "standard peptide coupling reaction conditions" means coupling a carboxylic acid with an amine using an acid activating agent such as EDC, dicyclohexylcarbodiimide, and benzotriazol-1-yloxytris (dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate in a inert solvent such as DCM in the presence of a catalyst such as HOBT. The uses of protective groups for amine and carboxylic acids to facilitate the desired reaction and minimize undesired reactions are well documented. Conditions required to remove protecting groups which may be present can be found in Greene, *et al., Protective Groups in Organic Synthesis,* John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991.

CBZ, Boc or FMOC protecting groups are used extensively in the synthesis, and their removal conditions are well known to those skilled in the art. For example, removal of CBZ groups can he achieved by catalytic hydrogenation with hydrogen in the presence of a noble metal or its oxide such as palladium on activated carbon in a protic solvent such as ethanol. In cases where catalytic hydrogenation is contraindicated by the

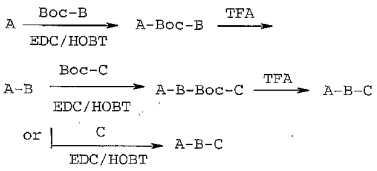
presence of other potentially reactive functionality, removal of CBZ can also be achieved by treatment with a solution of hydrogen bromide in acetic acid, or by treatment with a mixture of TFA and dimethylsulfide. Removal of Boc protecting groups is carried out in a solvent such as methylene chloride, methanol or ethyl acetate with a strong acid, such as TFA or HCl or hydrogen chloride gas.

The compounds of formula I, when exist as a diastereomeric mixture, may be separated into diastereomeric pairs of enantiomers by fractional crystallization from a suitable solvent such as methanol, ethyl acetate or a mixture thereof. The pair of enantiomers thus obtained may be separated into individual stereoisomers by conventional means by using an optically active acid as a resolving agent. Alternatively, any enantiomer of a compound of the formula I may be obtained by stereospecific synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration.

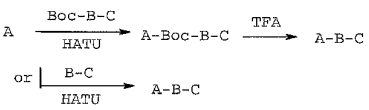
The compounds of the present invention can be prepared according to the procedure of the following schemes and examples, which may further illustrate details for the preparation of the compounds of the present invention. The compounds illustrated in the examples are, however, not to be construed as forming the only genus that is considered as the present invention.

Reaction Scheme 1: Coupling Procedure

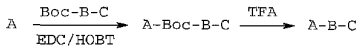
Procedure 1



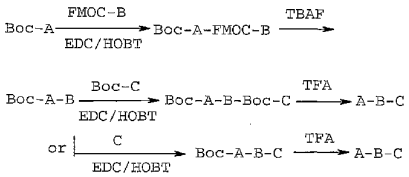
Procedure 2



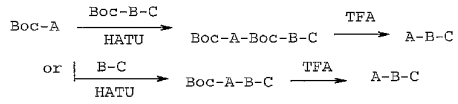
Procedure 3



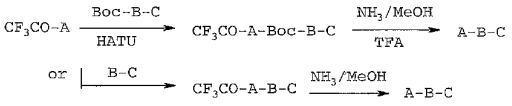
Procedure 4



Procedure 5



Procedure 6



In coupling procedure 1, an appropriate A domain (e.g., piperazine) is coupled to B domain (e.g., D-Boc-p-Cl-Phe-OH) in the presence of EDC/HOBt followed by Boc deprotection in the presence of TFA. The coupled AB compound is then coupled to an appropriate C domain followed by deprotection of Boc group and salt formation. Alternatively, when C domain is not protected with Boc group, the final compound can be obtained without the deprotection step.

In coupling procedure 2, an appropriate A domain (e.g., piperazine) is coupled to an appropriate BC domain in the presence of HATU followed by deprotection of Boc group in the presence of TFA and salt formation. Alternatively, when BC domain is not protected with Boc group, the final compound can be obtained without the deprotection step.

In coupling procedure 3, an appropriate A domain is coupled to an appropriate BC domain in the presence of EDC/HOBT followed by deprotection of Boc group in the presence of TFA and salt formation.

In coupling procedure 4, an appropriate AB domain is coupled to an appropriate C domain in the presence of EDC/HOBT followed by deprotection of Boc group in the presence of TFA and salt formation. Alternatively, when C domain is not protected with Boc group, the final compound can be obtained without the deprotection step.

In coupling procedure 5, an appropriate A domain is coupled to an appropriate BC domain (protected or non-protected BC domain) in the presence of HATU followed by deprotection of Boc group in the presence of TFA and salt formation

In coupling procedure 6, an appropriate A domain is coupled to an appropriate BC domain (protected or non-protected BC domain) in the presence of HATU followed by deprotection of CF_3CO group in the presence of NH_3/MeOH and salt formation. Coupling procedure 6 is preferred to prepared piperidine derivatives of the present invention.

Alternatively, EDC/HOAT, EDC/HOBT or DCC/HOBT can be used when A domain is coupled with B domain.

Generally, the starting material of Boc-protected piperazine (A domain) can be deprotected in the presence of TFA/CH_2Cl_2, HCl/EtOAc, HCl/dioxane, or HCl in MeOH/Et_2O with or without a cation scavenger, such as dimethyl sulfide (DMS) before being subjected to the coupling procedure. It can be freebased before being subjected to the coupling procedure or in some cases used as the salt.

A suitable solvent such as CH_2Cl_2, DMF, THF or a mixture of the above solvents can be used for the coupling procedure. Suitable base includes triethyl amine (TEA), diisopropyethyl amine (DIPEA), N-methymorpholine, collidine, or 2,6-lutidine. Base may not be needed when EDC/HOBt is used.

Generally after the reaction is completed, the reaction mixture can be diluted with an appropriate organic solvent, such as EtOAc, CH_2Cl_2, or Et_2O, which is then washed with aqueous solutions, such as water, HCl, $NaHSO_4$, bicarbonate, NaH_2PO_4, phosphate buffer (pH 7), brine or any combination thereof. The reaction mixture can be concentrated and then be partitioned between an appropriate organic solvent and an aqueous solution. The reaction mixture can be concentrated and subjected to chromatography without aqueous workup.

Protecting group such as Boc or CBZ, FMOC, CF_3CO and H_2/Pd-C can be deprotected in the presence of TFA/CH_2Cl_2, HCl/EtOAc, HCl/ dioxane, HCl in MeOH/Et_2O, NH3/MeOH, TBAF or H_2/Pd-C with or without a cation scavenger, such as thioanisole, ethane thiol and dimethyl sulfide (DMS). The deprotected amines can be used as the

resulting salt or are freebased by dissolving in CH_2Cl_2 and washing with aqueous bicarbonate or aqueous NaOH. The deprotected amines can also be freebased by SCX ion exchange chromatography.

The compounds of the present invention can be prepared as salt, such as TFA, hydrochloride or succinate salts by using known standard methods.

In the Schemes, Preparations and Examples below, various reagent symbols and abbreviations have the following meanings:

BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	t-butoxycarbonyl
CBZ	benzyloxycarbonyl
DCM	dichloromethane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	4-dimethylamino pyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
eq.	equivalent(s)
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide HCl
ESI-MS	electron spray ion-mass spectroscopy
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
FMOC	9-Flurorenylmethyl carbamate
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBT	1-hydroxybenzotriazole hydrate
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectroscopy

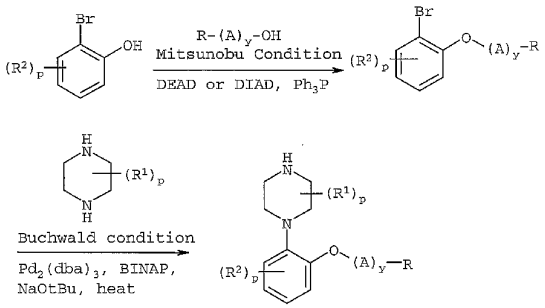
	h (hr)	hour(s)
	LRMS	low resolution mass spectroscopy
	Me	methyl
	Ms	methanesulfonyl
	NMM	4-methyl morpholine
	$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0)
	Ph	phenyl
	Phe	phenylalanine
	Pr	propyl
	r.t.	room temperature
	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
	TBS	tertbutyldimethylsilyl
	TFA	trifluoroacetic acid
	TEA	triethylamine
	THF	tetrahydrofuran
	Tic	1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid
	TLC	thin-layer chromatography

Reaction Scheme for Preparation of "A Domain"

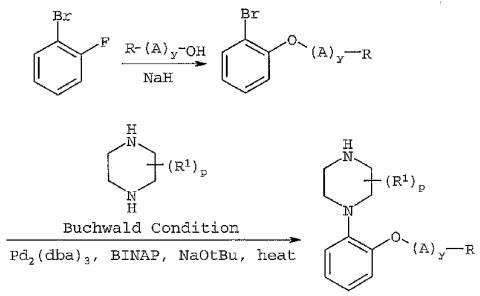
The A domains of the present invention, in general, may be prepared from commercially available starting materials via known chemical transformations. The preparation of A domain of the compound of the present invention is illustrated in the reaction scheme 2 below.

Reaction Scheme 2: "A Domains"

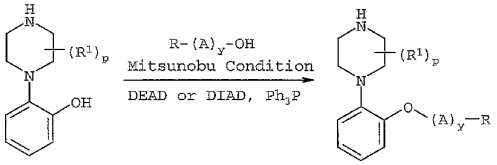
1. Mitsunobu followed by Buchwald



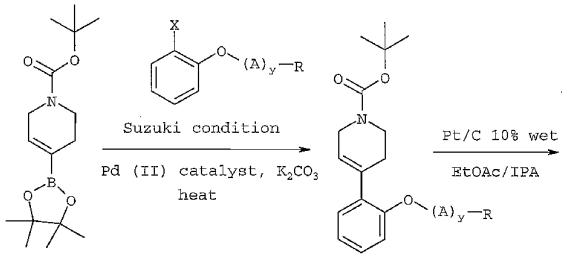
2. SNAr followed by Buchwald

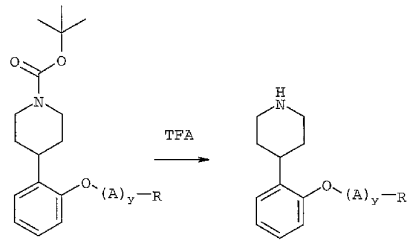


3. Mitsunobu



4. Suzuki followed by hydrogenation

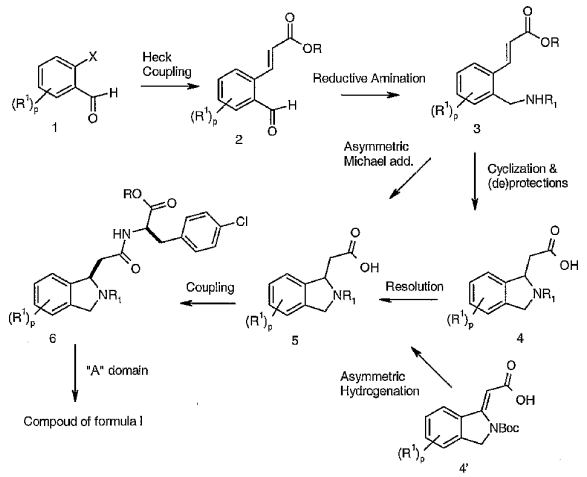




X is halo or OTf (trifluoromethanesulfonate)

The present invention also provides a novel process for preparing certain intermediates and/or compounds of the invention as shown in Reaction Schemes 3-5.

Reaction Scheme 3:



As shown in Reaction Scheme 3, a convergent synthesis of a key intermediate isoindoline (5) via a Heck coupling, followed by a reductive amination, a ring cyclization and a resolution has been developed. Also, alternate asymmetric approaches including asymmetric Michael addition and asymmetric hydrogenation have also been developed to prepare compounds of the invention and/or intermediates thereof.

As shown in Reaction Scheme 3, the isoindoline compounds of the present invention may be prepared from 2-halobenzaldehyde 1 or substituted analog thereof. Preferred starting material is 2-bromobenzaldehyde or substituted analog thereof. Pd-

mediated Heck coupling of 2-bromobenzaldehydes 1 with for example, methyl acrylate, provided alpha,beta-unsaturated methyl esters 2, which undergoes reductive amination to give amines, 3 (or carbamates where R_1 is for example, Boc). Various Heck coupling reagents and conditions were found suitable to effect the coupling reaction. Suitable catalysts and ligands include $Pd(OAc)_2/PPh_3$, $Pd(OAc)PPh_3/BU_4NBr$, $Pd(PPH_3)_2Cl_2/CUI$, $Pd(OAC)_2/P(O\text{-}Tol)_3$. Suitable solvent or solvent systems for the Heck coupling reaction include DMF, toluene and ethyl acetate. More preferred base is triethylamine.

Reductive amination of the aldehyde functionality of 2 to amines is accomplished in good yields by reaction with benzylamine or alpha-methylbenzylamine in acidic conditions, followed by *in situ* reduction of the incipient imines with $NaCNBH_3$ at about pH 5. Other reducing agents including $Na(OAc)_3BH$ and $NaBH_4/H$ may also be used to effect reduction of the incipient imines. Interestingly, the resulting amines immediately cyclized to the isoindoline compounds under the same acidic conditions for the reduction. Direct preparation of compound 4 may also be effected by use of $BocNH_2$ instead of benzylamine in the reductive amination step. Screening of various reducing agents demonstrated that the combination of Et_3SiH and TFA in CH_3CN represents the preferred method for effecting reductive amination using $BocNH_2$.

The *N*-Boc isoindolinecarboxylic acid 5 may also be prepared from 3 as the carbamate, by an intra-molecular Michael addition and ester hydrolysis. The resolution of the isoindolinecarboxylic acids 4 by crystallization afforded enantio-pure compounds 5.

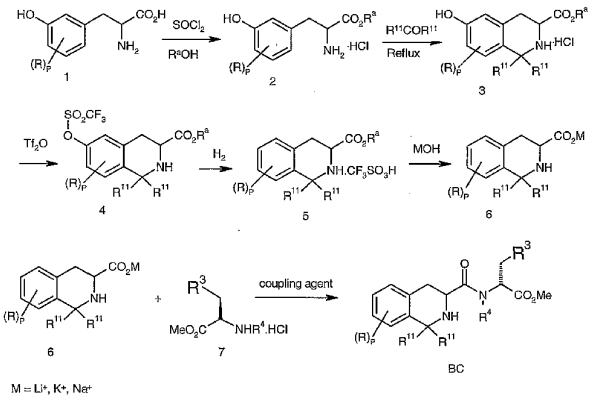
Two alternate asymmetric approaches have also been developed for the synthesis of isoindolinecarboxylic acid 5 i.e., asymmetric Michael additions and asymmetric hydrogenation. In the asymmetric Michael addition approach, alpha-methylbenzyl amine is used as a chiral auxiliary to induce the enantio-selectivity. In the asymmetric hydrogenation approach, compound 4' could be converted to 5 stereoselectively in the presence of chiral ligands.

Finally the coupling of the isoindolines 5 with the "B" domain piece, i.e., D-Cl-Phe to afford compound 6 ("BC" piece) is accomplished by standard amino acid coupling reactions such as, for example, by the use of EDC or EDCI or other activating agents in the

presence of suitable is dimethylaminopyridine (DMAP). The product (6) is then coupled with an "A" domain piece as discussed herein to afford the target MC4R agonist compound of formula I by coupling reactions known to one of skill in the art.

Preferably, the isoindole or other "C" domain piece is coupled to an "AB" coupled domain piece to form the compound of formula I.

Reaction Scheme 4



As shown in Reaction Scheme 4, m-tyrosine ester or analogs, including substituted analogs thereof, may be esterified by forming the acid halide followed by nucleophilic displacement of halide by the alkoxy group from an alcohol, i.e., methanol or ethanol. Where thionyl chloride or other halide source is used the product may be isolated as the acid addition salt (2). The resulting ester (2) is subjected to a Pictet-Spengler reaction by heating with a suitable ketone or aldehyde in refluxing conditions. For example, an unsubstituted isoquinoline backbone (3) may be formed by employing formaldehyde in the

pictet–Spengler reaction. On the other hand, a gem-dimethyl substituted isoquinoline wherein R^{11} is methyl, may be formed by using acetone as the ketone source and solvent. Other less reactive substituents may be substituted as the R^{11} group for the practice of the present invention.

The product isoquinoline (3) may be isolated preferably as the acid addition salt. Where m-tyrosine is used as the starting material, the free hydroxyl group is removed first by protection/activation with a good leaving group such as, for example, reaction with triflic anhydride (trifluoromethane sulfonic anhydride) or methanesulfonic acid to form the triflate or mesylate in the presence of a base. The triflate is a preferred group used to set up the compound (3) for deoxygenation because of the extra electron withdrawing effect of the trifluoromethane substituent. The deoxygenation reaction is effected by hydrogenation at pressures of about 50psi. The product (4) may be isolated as the acid addition salt. The product (4) is hydrolyzed under basic conditions to afford the acid salt. Suitable bases for the above hydrolysis include aqueous sodium hydroxide, potassium hydroxide and sodium lithium hydroxide. The reaction is preferably performed in a mixture of aqueous and organic solvents. An exotherm during addition of base may be regulated (i.e., less than about 35°C) to avoid overheating or "runaway reactions." The reaction product may be isolated by aqueous work up. Alternatively, the entire mixture may be concentrated and washed with organic solvents to afford the desired product (6) after crystallization.

The product (6) is then reacted with a "B" domain substrate such as, for example, 4-chloro-D-phenylalanine as described previously and in the experimental section. The resulting "BC" combination product is then reacted with an "A" domain piece to form the respective compound of formula I. Alternatively, the product (6) may be reacted with an "AB" domain combination product to afford a compound of formula I.

One of skill is aware that certain protections and deprotections of intermediates in Reaction Scheme 4, to form the carbamate, substituted amine or free amine at the isoquinolinyl nitrogen are possible and contemplated as within the scope of this invention. Unless otherwise specified, reagents and procedures for effecting the reactions described herein are known to one of skill in the art and may be found in general reference

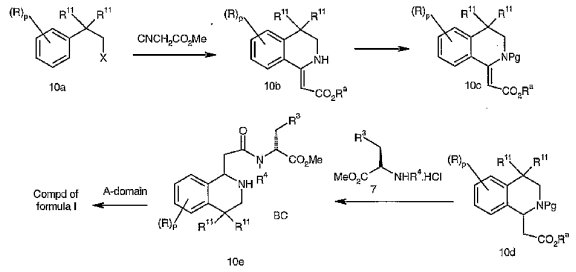
texts such as *Advanced Organic Chemistry* by J. March, 5th edition, Wiley Interscience Publishers, New York, NY, and references therein.

In an alternate procedure, the isoquinoline product i.e., compound (3) or (5) including their N-protected analogs may be resolved by reaction with a resolving agent such as for example, L-tartaric acid, dehydroabietylamine or other resolving agents known to one of skill in the art.

Alternatively, asymmetric analogs of product (6) may be prepared by using asymmetric starting materials. For example, L-DOPA may be used in place of m-tyrosine ester in reactions essentially similar to those described and illustrated in Reaction Scheme 4 and in the examples, to afford the asymmetric analog of compound (6).

Tetrahydroisoquinoline acetic acid derivatives may be prepared and utilized as shown in Reaction Scheme 5 below:

Reaction Scheme 5



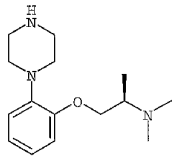
As shown in Reaction Scheme 5, a compound of formula 10a wherein X is halogen, preferably bromo or chloro, and R and R^{11} are as defined previously, and which is obtained commercially or prepared from commercial starting materials is reacted with cyanomethylethylacetate to afford a compound of formula 10b. The compound of formula

10b may be protected as the compound 10c with a suitable protecting group (Pg) and then subjected to hydrogenation conditions including for example asymmetric hydrogenation to form a compound of formula 10d, which may be chiral (depending on hydrogenation conditions, i.e., asymmetric versus non-asymmetric hydrogenation). The compound of formula 10d or stereoisomer thereof, is reacted with a B-domain piece such as, for example, 4-chloro-D-phe to afford a BC piece (10e). The compound of formula 10e is then reacted with an A-domain piece to afford a compound of formula I. The details of the specific reaction steps are similar to or analogous to reactions taught herein, and in the experimental section. Furthermore, one of skill in the art is aware of that such intermediate reactions as hydrolysis and deprotection may be necessary to achieve optimum yields in certain steps of the scheme as shown. One of skill in the art is also aware of further common manipulations such as N-alkylation, or N-acylation, and alkylations on the benzene ring to afford other compounds of formula I.

The following describes the detailed examples of A Domain preparation.

Preparation of 1A

Dimethyl-[1-methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-R-ethyl]-amine



Step 1: [2-(2-Bromo-phenoxy)-1-R-methyl-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester:

The o-bromophenol (1.98 g, 11.4 mmol) and R-2-hydroxy-1-methyl-ethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (2 g, 9.92 mmol) were placed in THF (60 mL) with triphenylphosphine (4.5 g, 17.1 mmol), and the system was cooled to about 0°C. DIAD (3.37 mL, 17.1 mmol) was added portion-wise over 30 minutes. The mixture was warmed to r.t. and stirred for about 16

hours. The mixture was diluted with ether (200 mL) and water was added (100 mL). The mixture was washed with 5N NaOH (100 mL) and extracted with ether and concentrated. A solution ethyl acetate/hexanes was added, and the triphenylphosphine oxide was crystallized and filtered away. Chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexanes) afforded about 2.78 g of the product (74%) as clear oil. MS found: 230.0 (M-Boc)

Step 2: 2-(2-bromo-phenoxy)-1-R-methyl-ethylamine:

The compound of Step 1 (2.78 g, 8.42 mmol) was placed in DCM (10 mL) and TFA (10 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for about 16 hours and then concentrated and subjected to SCX anion exchange chromatography for purification. About 1.84 g of the title compound was obtained as clear oil (95%). MS found 230.0

Step 3: [2-(2-Bromo-phenoxy)-1-R-methyl-ethyl]-dimethyl amine:

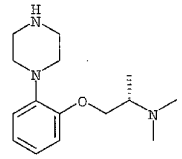
The compound of Step 2 (1.84 g, 7.99 mmol), formaldehyde (1.7 mL of 37% aq.), sodium triacetoxy borohydride (9.5 g, 44.7 mmol), and acetic acid (5.5 mL) were mixed together and stirred in dichloroethane (36 mL) at r.t. for about 4 hours. The mixture was diluted with DCM, quenched with 1N NaOH (100mL), and then the layers separated. The aqueous layer was back extracted with ether (50 mL) and the organic phases were combined, which was then dried, filtered and concentrated. Chromatography on silica gel afforded about 714 mg of the product (35%).

MS found 258.0

Step 4: The compound of Step 3 (714 mg, 2.72 mmol), piperazine (283 mg, 3.26 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (126 mg, 0.14 mmol), BINAP (255 mg, 0.41 mmol), and sodium *tert*-butoxide (368 mg, 3.81 mmol) were mixed together, degassed and toluene(20 mL) was added. The mixture was heated to 100° C for about 16 hours. The mixture was cooled to r.t., diluted with ether (50 mL), filtered through celite and concentrated. The residue was subjected to SCX purification, and the resultant oil was chromatographed on silica gel (MeOH (NH_3 2M)/DCM) to give the final compound (243 mg, 34%) as yellow oil. MS found 264.2, M+1

Preparation of 2A

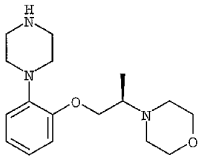
Dimethyl-[1-methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-S-ethyl]-amine:



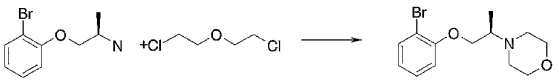
The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A except that S-2-hydroxy-1-methyl-ethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester was used.
MS found 264.2, M+1

Preparation of 3A

4-[1-Methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-R-ethyl]-morpholine



Step 1: 4-[2-(2-Bromo-phenoxy-1-R-methyl-ethyl]morpholine



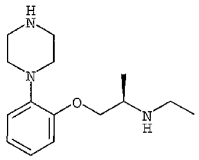
2-(2-Bromo-phenoxy)-1-R-methyl-ethylamine (Preparation 1, Step 2)(1 g, 4.35 mmol), 1-chloro-2-(2-chloro-ethoxy)-ethane (809 mg, 5.66 mmol), potassium iodide (145 mg, 0.87 mmol), potassium carbonate (2.4 g, 17.4 mmol) and ethanol (40 mL) were mixed together

and heated at reflux for about 4 days. The mixture was concentrated to an oil, and the oil was taken up in DCM and washed with water. The organic fraction was dried and concentrated. Chromatography on silica gel (MeOH/DCM) yielded the product (792 mg, 61%) as clear oil. MS found: 300.0 (M+1)

Step 2: The title compound was prepared by using Buchwald condition from piperazine and 4-[2-(2-Bromo-phenoxy-1-R-methyl-ethyl]morpholine. MS found 306.2, M+1

Preparation of 4A

(R)- Ethyl-[1-methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-ethyl]-amine



Step 1: (R)-[2-(2-Bromo-phenoxy)-1-methyl-ethyl]-ethyl-amine

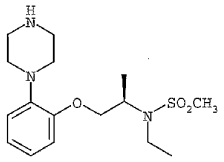
(R)-2-(2-bromophenoxy)-1-methylethylamine, (Preparation 1A, Step 2) (1.68 g, 7.3 mmol) was dissolved in DMF (16 ml). The mixture was stirred with bromoethane (3.18 ml, 43 mmol) and K_2CO_3 (7.60 g, 55 mmoles) at r.t. under N_2 for about 3 days. The mixture was concentrated, dissolved in EtOAc, washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, and filtered. Solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 5% 2M NH_3 in $MeOH/CH_2Cl_2$) to give about 2.08 g of a mixture of diethyl and monoethyl amine compounds with the mono ethyl as the minor product.
MS ES MH+ 286/288 (1:1) (di) and MH+ 258/260 (1:1) (mono)

Step 2: (R)-Ethyl-[1-methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-ethyl]-amine

The compounds of Step 1 (0.88mg, 3.1mmoles) was dissolved in dry toluene (8 ml) and then piperazine (0.34 g, 4.0mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (0.140 g, 0.15 mmol), BINAP (0.29 g, 0.46 mmol) and sodium tert-butoxide (0.41g, 4.3 mmol) were added. The mixture was degassed and heated to about 85°C for about 16 hours. The mixture was allowed to cool to r.t., and diluted

with THF. The mixture was filtered through celite and then concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 5% 2N NH_3 in $MeOH/CH_2Cl_2$) to give a mixture (0.34 g) of mono- and di- ethyl compound, mono ethyl being as the minor product.
MS ES MH+ 292 (1:1) (di) and MH+ 264 (1:1) (mono)

Preparation of 5A
N-Ethyl-N-[1-methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-R-ethyl]-
Methanesulfonamide



Step 1: N-[2-(2-Bromo-phenoxy)-1-R-methyl-ethyl]-acetamide
2-(2-bromo-phenoxy)-1-R-methyl-ethylamine (Preparation 1A, Step 2) (1.44g, 6.26mmoles) was mixed with acetic anhydride (10 ml) and stirred at r.t. for an hour and then stirred another hour at 40-45°C. The mixture was concentrated and water was added. The mixture was extracted with EtOAc, washed with $NaHCO_3$ and brine, and then dried over Na_2SO_4 and filtered. Removal of solvent gave a residue, which was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc) to give the acetamide, (1.55g, 91%).
MS ES MH+ 272/274 (1:1)

Step 2: [2-(2-Bromo-phenoxy)-1-R-methyl-ethyl]-ethyl-amine
N-[2-(2-Bromo-phenoxy)-1-R-methyl-ethyl]-acetamide (0.50g, 1.8 mmol) was dissolved in THF (10 ml). BH_3-THF (1.5 M in THF, 3.6 ml, 5.4 mmol) was added and the mixture was heated at 60°C for about an hour. The mixture was cooled to r.t., and then DIEA (1.2ml) in MeOH (2.4 ml) was added followed by the addition of I_2 (0.91 g) in THF (5 ml). The mixture was stirred for about 30 minutes and diluted with EtOAc. It was washed with 1N

$Na_2S_2O_3$, and brine, and then dried over Na_2SO_4 and filtered. Removal of solvent gave the crude ethylamine(0.54g).

MS ES MH+ 258/260(1:1)

Step 3: N-[2-(2-Bromo-phenoxy)-1-R-methyl-ethyl]-N-ethyl-methanesulfonamide

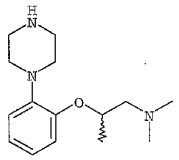
[2-(2-Bromo-phenoxy)-1-R-methyl-ethyl]-ethyl-amine (0.54 g, 1.8 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (10 ml). DIEA (0.63 ml, 3.6 mmol) and MsCl (0.17 ml, 2.2 mmol) were added and the mixture was stirred at r.t. overnight. Additional MsCl (0.51ml, 6.6 mmol) and DIEA (1.26 ml, 7.2 mmol) were added and the mixture was stirred at r.t. overnight. Additional MsCl (0.34ml, 4.4 mmol) and DIEA (0.63 ml, 3.6 mmol) were added and then stirred for another 9 hours. The mixture was diluted with EtOAc, washed with diluted $NaHCO_3$ and brine, and then dried over Na_2SO_4 and filtered. Removal of solvent gave a residue, which was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/hexane, 1/3) to give the sulfonamide (0.39g, 64%, in two steps).

MS ES MH+ 336/338 (1:1)

Step 4: The final compound was prepared from piperazine and N-[2-(2-Bromo-phenoxy)-1-R-methyl-ethyl]-N-ethyl-methanesulfonamide using Buchwald condition. MS ES MH+ 342

Preparation of 6A

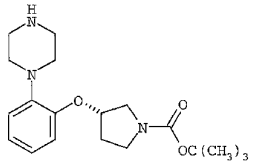
Dimethyl-[2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-R,S-propyl]-amine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A except that o-bromophenol was coupled with racemic 1-dimethylamino-propan-2-ol. MS found 264.2, M=+1

Preparation of 7A

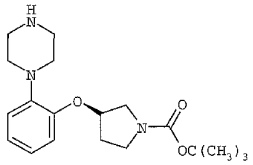
3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-S-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester:



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A except that o-bromophenol was coupled with R-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS found 348.2, M+1

Preparation of 8A

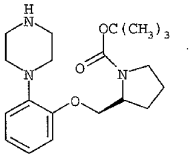
3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-R-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 7A except that o-bromophenol was coupled with S-3-Hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS found 348.1 M+1

Preparation of 9A

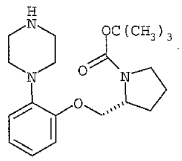
2-(2-Piperazin-1-yl-phenoxymethyl)-S-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A except that o-bromophenol was coupled with Boc-L-prolinol. MS found 362.3, M+1

Preparation 10A

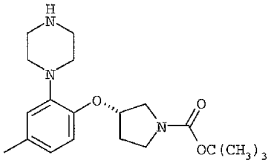
2-(2-Piperazin-1-yl-phenoxymethyl)-R-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A except that o-bromophenol was coupled with Boc-D-prolinol. MS found 362.2, M+1

Preparation of 11A

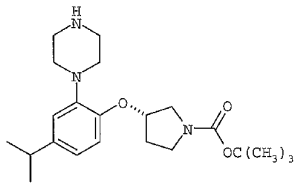
4-[2-(1-*tert*-butoxycarbonyl-S-pyrrolidin-3-yloxy)-5-methyl-phenyl]piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A except that 2-bromo-4-methyl phenol was coupled with N-boc-3-(*R*)-hydroxy-pyrrolidine. LRMS (electrospray): 362.3 (M+1)

Preparation of 12A

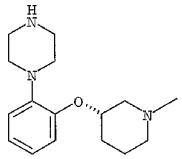
1-[5-Isopropyl-2-S-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 11A except that 2-Bromo-4-isopropyl-phenol was coupled with N-boc-3-(*R*)-hydroxy-pyrrolidine.

Preparation of 13A

1-[2-(1-Methyl-S-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine



Step 1: R-piperidin-3-ol HCl salt (15 g, 109 mmol) was placed in DCM/water (500 mL of 1/1 mixture) with potassium carbonate (30.1 g, 218 mmol), and di-t-butyl dicarbonate (26.2 g, 120 mmol) was added with off gassing. The mixture was stirred at r.t. overnight and then diluted with DCM (400 mL) and washed with water (2x200 mL). The organic fraction was dried and concentrated to give white crystalline solids (23.2 g).

Step 2: The compound obtained in Step 1 (10 g, 49.68 mmol), ortho bromophenol (7.14 g, 41.4 mmol) and triphenylphosphine (19.55 g, 74.5 mmol) were placed in THF (100 mL), and the mixture was cooled to 0° C. DIAD (14.7 mL, 74.5 mmol) was

added dropwise for about 30 minutes, and the mixture was warmed to r.t. and stirred for about 16 hours. The mixture was diluted with ether (500 mL) and water was added (50 mL). Then the organic portion was washed with 5N NaOH (500 mL), and the aqueous phase was extracted with ether (500 mL) and concentrated. The concentrated oil was taken up in EtOAc/hexanes and the triphenylphosphine oxide crystallized. The slurry was filtered, and the filtrate was concentrated and chromatograped on silica gel to give the product (6.65 g, 45%) as a clear oil.

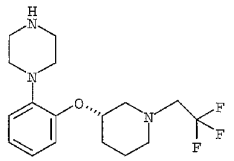
Step 3: The compound obtained in Step 2 (1 g, 2.81 mmol) was placed in DCM/TFA (20 mL of 1/1 mixture), and the mixture was stirred at r.t. for about 16 hours. The mixture was concentrated and subjected to SCX anion exchange chromatography to give the product (775 mg) as a clear oil. MS found 256.

Step 4: The compound of Step 3 (8.63 g, 33.7 mmol), formaldehyde (7.06 mL of 37% aq.), sodium triacetoxy borohydride (40 g, 188.72 mmol) and glacial acetic acid (23.1 mL, 404.4 mmol) were mixed in dichloroethane (153 mL), and the mixture was stirred at r.t. for about 24 hours. The mixture was diluted with DCM (200 mL) and quenched with 1N NaOH (200 mL), and then the layers were separated. The aqueous layer was back extracted with ether (200 mL), and the organic phases were combined, dried, filtered and concentrated. Chromatography gave the product (8.18 g, 90%) as a clear oil. MS found 270.02

Step 5: The compound of Step 4 (4.28 g, 15.84 mmol), piperazine (1.64 g, 19.01 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (725 mg, 0.792 mmol), BINAP (1.48 g, 2.38 mmol) and sodium tert-butoxide (2.13 g, 22.22 mmol) were mixed together and toluene (100 mL) was added. The mixture was heated to 100°C for about 5 hours. The mixture was cooled to r.t., diluted with ether (100 mL), filtered through celite and concentrated. The residue was subjected to SCX purification, and the resultant oil was chromatographed to give the final compound (2.12 g, 49%) as a yellow oil. MS found 276.2

Preparation of 14A

1-{2-[1-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-S-piperidin-3-yloxy]-phenyl}-piperazine



Step 1: 1-[3-(2-Bromo-phenoxy)-S-piperidin-1-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone

About 1.0g (3.9 mmol) of 3-(2-Bromo-phenoxy)-piperidine was dissolved in 20ml THF under nitrogen and 1.7 ml (12.0 mmol) trifluoracetic anhydride was added dropwise. The mixture was stirred for about 30 minutes and concentrated in vacuo followed by the addition of ethyl acetate. The mixture was washed with water and brine, and then dried with sodium sulfate and concentrated to dryness. The resulting oil was chromatographed on silica by eluting with 10% ethyl ethyl acetate/90% hexane to afford about 1.25g of the title compound. Mass MH^+ 353

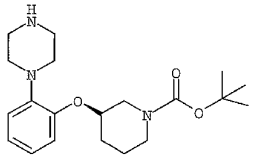
Step 2: 3-(2-Bromo-phenoxy)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-S-piperidine

About 1.25g (2.13 mmol) of compound from Step 1 was dissolved in 14ml THF under nitrogen and 0.45ml (2.13 mmol) borontrifluoride etherate was added. The mixture was heated to reflux and 5.3ml of (6.39 mmol) borane dimethylsulfide was added dropwise over 10 minutes. The mixture was stirred for about 45 minutes and the sulfide was allowed to boil off. After cooling, about 6-7 ml 6N HCl was added and the flask was heated to about 40^0C. The mixture was made basic with 2N NaOH and then ethyl acetate was added. The organic layer was separated, washed with brine, dried with sodium sulfate and concentrated to dryness. The resulting oil was chromatographed on silica by eluting with 20% ethyl ethyl acetate/80% hexane to afford about 1.13g of the title compound. Mass MH^+ 339

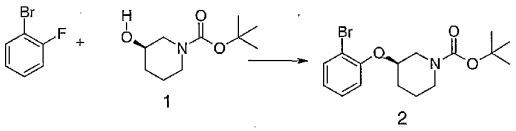
Step 3: The final compound was prepared by coupling the compound of Step 2 with piperazine under Buchwald condition.

Preparation of 15A

3-(2-Piperazin-phenoxy)-R-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Step 1:



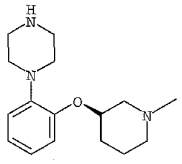
1 2

Sodium hydride (2.99 g, 74.55 mmol) (60% in mineral oil) was slurred in DMF (20 mL) and heated to 65°C. To the slurry was added 1 (5 g, 24.85 mmol) in DMF (25 mL) dropwise over 30 minutes. The mixture was stirred at 65°C for about an hour. Bromofluorobenzene (5.5 mL, 49.7 mmol) in DMF (5 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred at 65°C for about 16 hours. The reaction was diluted with water and concentrated to an oily solid, which was then extracted between water (200 mL) and 1/1 EtOAc/hexanes (200 mL). The organic layer was dried, filtered and concentrated. Chromatography gave the compound 2 (6.35 g, 72%) as a clear oil.

Step 2: Compound 2 (2 g, 5.61 mmol), piperazine (581 mg, 6.74 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (256 mg, 0.28 mmol), BINAP (523 mg, 0.84 mmol), and sodium tert-butoxide (755 mg, 7.85 mmol) were mixed together and toluene (50 mL) was added. The mixture was heated to 100°C for about 5 hours. The mixture was allowed to cool to r.t., which was then diluted with ether (100 mL), filtered through celite and concentrated. The residue was subjected to SCX purification, and the resultant oil was chromatographed to give the final compound (1.56 g, 77%) as a yellow oil. MS found 362.2, M+1

Preparation of 16A

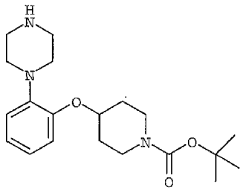
1-[2-(1-methyl-R-piperidin-3-yloxy)-phenyl)-phenyl]-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 13A except that R-3-(2-Bromo-phenoxy)-piperidine was used.

Preparation of 17A

Synthesis of 4-[2-(N-boc-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-piperazine



Step 1: N-boc-4-(2-bromo-phenoxy)-piperidine

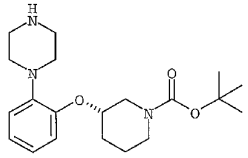
To a slurry of NaH (60% dispersion in oil, 5.9 g, 148.5 mmol, 3.0 eq.) in DMF (40 mL) at 65°C under N_2 was added a solution of N-boc-4-hydroxy piperidine (10 g, 49.5 mmol, 1.0 eq.) in DMF (50 mL). After stirring for about 2 hours, a solution of 1-bromo-2-fluoro benzene (11.0 mL, 99.0 mmol, 2.0 eq.) in DMF (10 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 65°C overnight. The mixture was diluted with EtOAc (250 mL) and washed with water (100 mL) and brine (100 mL). The aqueous layer was extracted with

EtOAc (3X). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (250g SiO_2, linear gradient, 40 mL/min, 0% to 30% EtOAc/Hexane over 20 minutes and 30% EtOAc for 13 minutes) afforded title compound (14.2 g, 39.8 mmol, 81%). LRMS (electrospray): 358.0.

Step 2: To a solution of N-boc-4-(2-bromo-phenoxy)-piperidine (13.4 g, 39.6 mmol, 1.0 eq.), piperazine (9.73 g,113 mmol, 3.0 eq.), Pd_2dba_3 (1.72 g, 1.88 mmol, 0.05 eq.), BINAP (3.5 g, 5.65 mmol, 0.15 eq.) in toluene (150 mL) was added NaOtBu (5.1 g, 52.6 mmol, 1.4 eq.). The mixture was heated to 95°C and stirred at that temperature overnight. The slurry was diluted with EtOAc and filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated and purified by ion exchange (SCX, 10g) column. Further purification by flash chromatography (250g SiO_2, 40 mL/min, linear gradient 0-10% 2.0 M NH_3 in $MeOH/CH_2Cl_2$ for 20 minutes and 10% 2.0 M NH_3 in $MeOH/CH_2Cl_2$ for 73 minutes) afforded the final compound (12.65 g, 93%). LRMS (electrospray): 362.7 (M+1).

Preparation of 18A

3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-S-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Step 1: 3-(2-Bromo-phenoxy)-S-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

The o-bromophenol (1.72 g, 9.92 mmol) and Boc-R-3-hydroxypiperidine (2 g, 9.92 mmol) were placed in THF (60 mL) with triphenylphosphine (3.9 g, 14.9 mmol), and the system was cooled to 0° C. DIAD (2.94 mL, 14.9 mmol) was added portion wise over 30 minutes and the mixture was warmed to r.t. and stirred for about 16 hours. The mixture was diluted with ether (200 mL) and water was added (100 mL). The mixture was washed with 5N

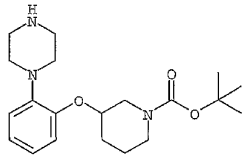
NaOH (100 mL), extracted with ether and concentrated. Ethyl acetate/hexanes was added and the triphenylphosphine oxide was crystallized and filtered away. The residue was chromatographed on silica gel (ethyl acetate/hexanes) afforded the product (588 mg, 17%) as a clear oil. MS found: 256.0 (M-Boc)

Step 2: The compound of Step 1 (588 mg, 1.65 mmol), piperazine (171 mg, 1.98 mmol), $Pd_2(DBA)_3$ (76 mg, 0.083 mmol), BINAP (154 mg, 0.248 mmol), and sodium *tert*-butoxide (222 mg, 2.31 mmol) were mixed together and degassed followed by the addition of toluene (15 mL). The mixture was heated to 100° C for about 16 hours. The mixture was cooled to r.t., and diluted with ether (50 mL), filtered through celite and concentrated. The residue was subjected to SCX purification, and the resultant oil was chromatographed on silica gel (10% MeOH (NH_3 2M)/DCM) to afford the final compound (103 mg, 17%) as a yellow oil.

MS found 362.2, M=+1

Preparation of 19A

3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-buyl ester



Step 1: 3-(2-Bromo-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

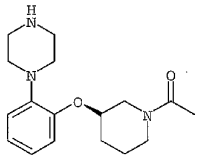
Ortho-bromophenol (1.72 g, 9.92 mmol) and racemic Boc-3-hydroxypiperidine (2 g, 9.92 mmol) were placed in THF (60 mL) with triphenylphosphine (3.9 g, 14.9 mmol), and the mixture was cooled to 0° C. DIAD (2.94 mL, 14.9 mmol) was added portion wise over 30 minutes, and the mixture was warmed to r.t. and stirred for about 16 hours. The mixture was diluted with ether (200 mL)and water was added (100 mL). The mixture was washed with 5N NaOH (100 mL), extracted with ether and concentrated. Ethyl acetate/hexanes was

added, and the triphenylphosphine oxide was crystallized and filtered away. The residue was chromatographed on silica gel (ethyl acetate/hexanes) to afford the product (1.2 g, 34%) as a clear oil. MS found: 256.0 (M-Boc)

Step 2: The compound of Step 1 (600 mg, 1.68 mmol), piperazine (174 mg, 2.02 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (77 mg, 0.084 mmol), BINAP (157 mg, 0.252 mmol), and sodium *tert*-butoxide (226 mg, 2.35 mmol) were mixed together and degassed followed by the addition of toluene (20 mL). The mixture was heated to 100° C for about 16 hours. The mixture was cooled to r.t., and then diluted with ether (50 mL), filtered through celite and concentrated. The residue was subjected to SCX purification, and the resultant oil was chromatographed on silica gel (MeOH (NH_3 2M)/DCM) to give the final compound (311 mg, 51%) as a yellow foam. MS found 362.3, M+1

Preparation of 20A

1-[3-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-R-piperdin-1-yl]-ethanone



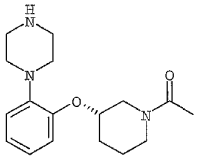
Step 1: 2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(R-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethanone

3-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-R-piperidin-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.56 g, 4.32 mmol) was dissolved in DCM (20 mL). Pyridine (1.37 g, 17.28 mmol) and trifluoroacetic anhydride (1.81 g, 8.63 mmol) were added to the mixture and then stirred at r.t. for about 12 h. The mixture was subjected to an aqueous work up, and then dissolved in DCM/TFA (1/1, 20 mL), which was stirred at r.t. for about 4 hours. The material was concentrated and chromatographed to afford the final compound (1.34 g, 86%) as a yellow foam. MS found: 358.1 M+1

Step 2: The compound of Step 1 was dissolved in acetic anhydride (10 mL) and triethyl amine (3 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for about 6 hours and concentrated to dryness, which was then taken up in DCM (50 mL). The mixture was washed with 1N NaOH (50 mL), and the organic fraction was dried and concentrated. The material was placed in 7N NH3/MeOH (50 mL) and aged for about 48 hours. The resulting material was subjected to SCX purification and purified on silica gel to give the final compound (613 mg, 92%) as a pale yellow oil. MS found 304.2, M+1

Preparation of 21A

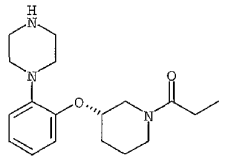
1-[3-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-S-piperdin-1-yl]-ethanone



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 20A except that 3-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-S-piperidin-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester was used.

Preparation of 22A

1-[3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-piperidin-1-yl]-propan-1-one

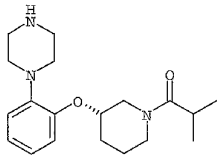


To 2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(S-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethanone (prepared by following substantially similar procedure as described in Preparation 20A) (0.198g, 0.552 mmol), TEA (0.085 ml, 0.608 mmol) in DCM (2mL) at 0^0C and propionyl chloride (0.053 ml, 0.608 mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for about 2 hours. The mixture was concentrated and DCM was added. The resulting solution was washed with 1N NaOH, separated, dried over sodium sulfate, and concentrated to give yellow oily material. MS M+1 414.3.

The resulting amide was mixed with 7N NH_3 (10 ml) and aged at r.t. for three (3) days. The solution was concentrated and purified through SCX column and chromatographed on silica to afford about 94 mg of the final compound (54%). MS M+1 318.2.

Preparation of 23A

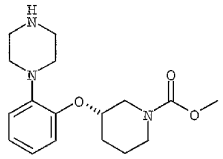
2-Methyl-1-[3-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-piperidin-1-yl]-propan-1-one



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 22A. MS 332.2, M+H

Preparation of 24A

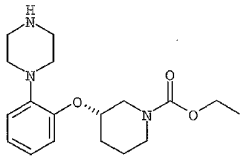
3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 22A except that methyl chloroformate was used. MS 320.2, M+H

Preparation of 25A

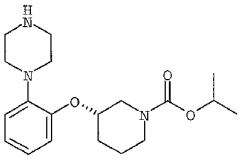
3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 22A except that ethyl chloroformate was used. MS 334.2, M+H

Preparation of 26A

3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester

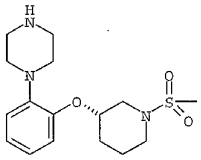


The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 22A except that isopropyl chloroformate was used.

MS 348.2, M+H

Preparation of 27A

1-[2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine

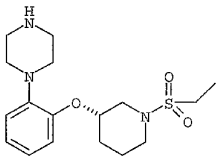


The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 22A except that methanesulfonyl chloride was used.

MS 340.2, M+H

Preparation of 28A

1-[2-(1-Ethanesulfonyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine

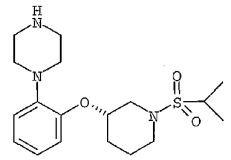


The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 22A except that ethanesulfonyl chloride was used.

MS 354.2, M+H

Preparation of 29A

1-{2-[1-(Propane-2-sulfonyl)-piperidin-3-yloxy]-phenyl}-piperazine

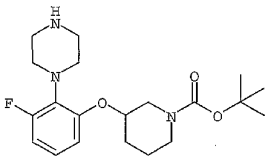


The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 22A except that isopropanesulfonyl chloride was used.

MS 368.2, M+H

Preparation of 30A

3-(6-Fluoro-2-piperazin-1-yl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Step 1: 2-Bromo-3-fluoro-anisole

The 3-fluoro anisole (15 g, 119 mmol) was placed in THF (300 mL) and cooled to about –78°C, and then *n*-BuLi (89 mL 1.6 M in hexanes) was added while maintaining the temperature at around -70°C. The mixture was stirred for about 15 minutes, and bromine (18.9 g, 119 mmol) was added over 10 minutes. The mixture was warmed to r.t. and stirred overnight. The mixture was quenched with water, diluted with ether (500 mL) and partitioned between water/ether (1/1 300 mL). The water layer was back extracted with ether

(250 mL), and the combined organic fractions were dried, filtered and concentrated. The dark residue was distilled under house vacuum (product 115-130°C) to recover about 13.8g of the product as a gray oil (57%).

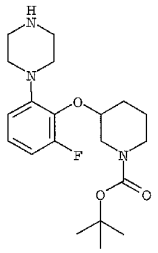
Step 2: 2-bromo-3-fluorophenol

2-Bromo-3-fluoro anisole (10 g, 48.77 mmol) was dissolved in DCM (200 mL) and cooled to about –78° C. To the solution was added BBr_3 (11.53 mL, 121.9 mmol) in one portion. The mixture was warmed to r.t. and stirred overnight. The mixture was partitioned between water and DCM (50 mL), and the aqueous layer was back extracted with DCM (200 mL). The combined organics were dried ($NaSO_4$), filtered and concentrated to give about 9.32 g of the product as a dark oil. MS found 188.9 (M-1)

Step 3: The final compound was prepared by using Mitsunobu followed by Buchwald condition from 2-bromo-3-fluorophenol and racemic N-boc-3-hydroxypiperidine. MS found 380.3 M+1

Preparation of 31A

2-Fluoro-5-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Step 1: 2-Chloro-6-fluoro phenol

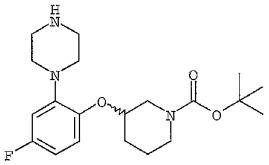
2-Chloro-6-fluoro anisole (5 g, 31.13 mmol) was dissolved in DCM (300 mL) and cooled to about –78°C. To the solution was added BBr_3 (7.35 mL, 77.8 mmol) in one portion. The reaction was warmed to r.t, stirred for about 16 hours and poured over ice to quench

remaining BBr_3. The material was partitioned between water and DCM (500 mL each). The aqueous layer was back extracted with DCM (200 mL), and the combined organics were dried ($NaSO_4$), filtered and concentrated to give the product (4.60 g) as a dark oil.
MS found 145.0 M-1

Step 2: The title compound was prepared using Mitsunobu followed by Buchwald condition from 2-chloro-6-fluoro phenol and racemic N-boc-3-hydroxypiperidine.
MS found 380.3 M+1

Preparation of 32A

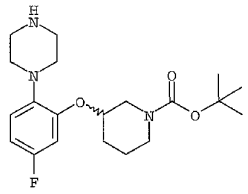
3-(2-Bromo-4-fluoro-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared by using Mitsonobu followed by Buchwald condition from 2-bromo-4-fluoro-phenol and racemic N-boc-3-hydroxypiperidine.
MS found: 380.3 M=+1

Preparation of 33A

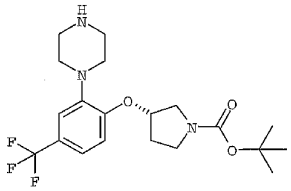
3-(5-Fluoro-2-piperazin-1-yl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared by using Mitsunobu followed by Buchwald condition from 2-bromo-5-fluoro-phenol and racemic N-boc-3-hydroxypiperidine.

Preparation of 34A

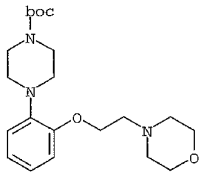
3-(2-Piperazin-1-yl-trifluoromethyl-phenoxy)-S-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared by using Mitsunobu followed by Buchwald condition from 2-bromo-4-trifluoromethyl phenol and N-boc-R-3-pyrrolidinol. MS 416.3 (M+1)

Preparation of 35A

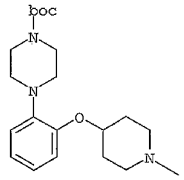
4-[2-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Diisopropyl azodicarboxylate (0.48 mL, 2.4 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.56 g, 2 mmol), 2-morpholin-4-yl-ethanol (0.24 mL, 2 mmol) and triphenylphosphine (0.63 g, 2.4 mmol) in THF (20 mL) cooled to 0°C. The resulting solution was warmed to r.t. and stirred for about 16 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by silica gel chromatography (ethyl acetate) to afford the final compound (0.50 g, 64%) as a clear oil ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.80-7.05 (m, 4H), 4.10-4.15 (m, 2H), 3.55-3.80 (m, 8H), 3.00-3.10 (m, 4H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 4H), 1.55 (s, 9H); TLC (SiO_2): R_f = 0.25 (ethyl acetate)

Preparation of 36A

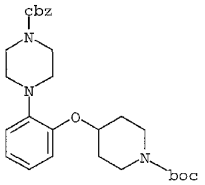
4-[2-(1-Methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared by using Mitsonobu condition from 4-(2-hydroxyphenyl)-piperazine-1-carboxylic acid-*tert*-butyl ester and N-methylpiperidinol.

Preparation of 37A

4-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester



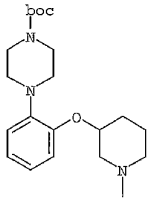
Diisopropyl azodicarboxylate (0.70 mL, 3.55 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (0.74 g, 2.4 mmol), 4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.48 g, 2.4 mmol) and triphenylphosphine (0.93 g, 3.6 mmol) in THF (25 mL) cooled to 0°C. The resulting solution was warmed to r.t. and stirred for about 16 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by silica gel chromatography (20% ethyl acetate in hexanes) to afford the final compound (0.50 g, 43%) as a clear oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.80-7.35 (m, 9H), 5.25 (s, 2H), 4.45-4.55 (s, 1H), 2.80-3.80 (m, 12H), 1.75-2.5 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

TLC (SiO_2): R_f = 0.30 (20% ethyl acetate in hexanes)

Preparation of 38A

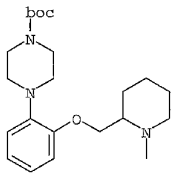
4-[2-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared in a manner similar to 4-[2(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylicacid *tert*-butyl ester except that 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester was coupled to 1-methyl-piperidin-3-ol.

Preparation of 39A

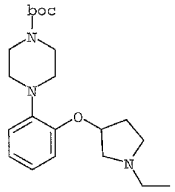
4-[2-(1-Methyl-piperidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared by using Mitsunobu condition from 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 1-Methyl-2-piperidinemethanol.

Preparation of 40A

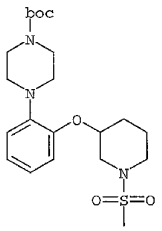
4-[2-(1-Ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared by using Mitsunobu condition from 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 1-Ethyl-3-pyrrolidinol.

Preparation of 41A

4-[2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Step 1: 1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ol

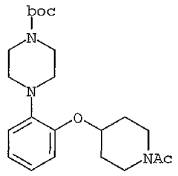
Piperidin-3-ol (5.0 g, 49.4 mmol) was dissolved in 1/1 THF/methylene chloride (100 mL). Triethylamine (17 mL, 123 mmol) was added, and the solution was cooled to 0°C. Methanesulfonyl chloride (4.0 mL, 52 mmol) was added dropwise. The mixture was warmed to r.t. and stirred overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate (800 mL), washed with 1 N HCl (100 mL), water (75 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (75 mL) and brine (75 mL), and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was concentrated under reduced pressure and purified via silica gel chromatography (ethyl acetate) to afford the title compound as a clear oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.83-3.96 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 1H), 3.23-3.37 (m, 1H), 2.96-2.19 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.78-2.02 (m, 3H), 1.48-1.75 (m, 1H).

Step 2: The title compound was prepared by using Mitsunobu condition from 4-(2-Hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 1-methanesulfonyl-piperidin-3-ol.

Preparation of 42A

4-[2-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Step 1: 1-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethanone

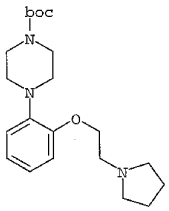
4-hydroxypiperidine (0.534 g, 5.3 mmol) was dissolved in methylene chloride (50 mL). The solution was cooled to –78°C and triethylamine (1.10 mL, 7.95 mmol) was added. Acetyl chloride (0.33 mL, 4.77 mmol) was added dropwise to the mixture. The mixture was warmed to r.t., concentrated under reduced pressure and purified using silica gel chromatography (50% ethyl acetate in hexanes) to give the title compound (0.540 g, 80%) as an oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.05-3.90 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H).

Step 2: The title compound was prepared by using Mitsunobu condition from 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 1-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethanone.

Preparation of 43A

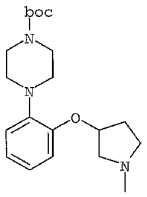
4-[2-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared by using Mitsunobu condition from 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 2-hydroxyethyl pyrrolidine.

Preparation 44A

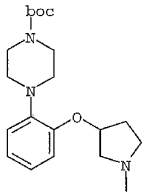
4-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



The title compound was prepared using Mitsunobu condition from 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 1-Methyl-3- pyrrolidinol.

Preparation 45A

4-[2-(1-Acetyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Step 1: 1-(3-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethanone

3-Hydroxypiperidine (3.0 g, 30.0 mmol) was dissolved in THF (40 mL) and methylene chloride (40 mL). Triethylamine (7.47g, 74.0 mmol) was added. The mixture was cooled to -78°C and acetyl chloride (2.35 g, 30.0 mmol) was added drop wise. The mixture was warmed to r.t. and stirred under nitrogen for 1 about an hour. The solvents were removed under reduced pressure, and the resulting oil was purified using silica chromatography (2% methanol in ethyl acetate) to afford the title compound (3.57 g, 83%) as an oil.

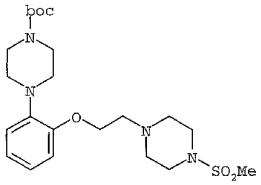
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.90-3.55 (m, 3H), 3.50-3.15 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.95-1.60 (m, 2H), 1.55-1.25 (m, 2H).

Step 2: The title compound was prepared by using mitsonobu condition from 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 1-(3-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethanone.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.05-6.95 (m, 4H), 3.75-3.70 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 4H), 1.90-.185 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.45-1.40 (m, 2H).

Preparation 46A

4-{2-[2-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



Step 1: 2-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-ethanol

2-Piperazin-1-yl-ethanol (1.30 g, 1.0 mmol) and triethylamine (2.8 mL, 2 mmol) were dissolved in methylene chloride (20 mL). The solution was cooled to 0°C and methanesulfonyl chloride (0.78 mL, 1 mmol) was added dropwise. The mixture was warmed to r.t., and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified via silica gel chromatography (10% methanol in ethyl acetate) to afford the title compound (1.0 g, 48%).

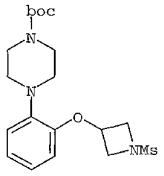
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.62-3.75 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.57-2.74 (m, 6H).

TLC (SiO_2): R_f = 0.16 (5% methanol in ethyl acetate)

Step 2: The title compound was prepared by using Mitsunobu condition from 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 2-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-ethanol.

Preparation 47A

4-[2-(1-Methanesulfonyl-azetidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Step 1: 1-Benzhydryl-3-(2-bromo-phenoxy)-azetidine

Bromophenol (3.8 mL, 32.6 mmol), benzhydrylazetidinol (7.8 g, 32.6 mmol) and triphenylphosphine (12.8 g, 28.9 mmol) were dissolved in THF (200 mL) under nitrogen and cooled to 0°C. Diisopropyl azodicarboxylate (9.7 mL, 48.9 mmol) was added dropwise over 30 minutes, and the mixture was stirred for about 96 hours at r.t. Diethyl ether (400 mL) was added, and the solution was washed with 5 N NaOH (2 x 50 mL) and brine (50 mL), and then dried over magnesium sulfate and concentrated to a colorless oil. Purification by silica gel chromatography (4:1 hexanes/ethyl acetate) gave the title compound as a colorless oil (7.0 g, 55%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H) 7.40-7.43 (m, 4H), 7.11-7.32 (m, 8H), 6.79 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, 1H, J = 8.2, 1.3 Hz) 4.78-4.84 (m, 1H,), 4.45 (s, 1H), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H)

Step 2: 1-[2-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine

1-Benzhydryl-3-(2-bromo-phenoxy)-azetidine (3.6 g, 9.16 mmol), piperazine (946 mg, 11 mmol), BINAP (427 mg, 1.38 mmol), Pd_2dba_3 (410 mg, 0.46 mmol) and sodium *tert*-butoxide (1.23 g, 12.8 mmol) were dissolved into toluene (100 mL). The solution was degassed under vacuum and bubbled with nitrogen. The vessel was sealed under nitrogen and heated to 90 °C for about 24 hours. Diethyl ether (500 ml) was added, and the solution was filtered through a bed of celite. The solution was concentrated to an orange oil.

Purification by silica gel chromatography [1% NH_3 in methanol/ethyl acetate (1 L), 5% NH_3 in methanol/ethyl acetate (1 L), and 10% NH_3 in methanol/ethyl acetate (1L)] gave the title compound as an orange powder (2.0 g, 65%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40-7.43 (m, 4H), 7.25-7.37 (m, 4H), 7.15-7.21 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 6.5, 1.7 Hz, 1H) 4.79-4.87 (m, 1H,), 4.44 (s, 1H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 2H), 3.04 (s, 8H), 1.86 (bs, 1H).

Step 3: 4-[2-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4-[2-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (610 mg, 1.53 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.883 g, 4.05 mmol) were dissolved into dioxane (3 mL) and water (5 mL) at 0°C. Sodium bicarbonate (340 mg, 4.05 mmol) was added, and the mixture was warmed to r.t. and stirred for about 2 hours. Ethyl acetate (100 mL) was added, and the solution was washed with H_2O (3 x 20 mL), saturated sodium bicarbonate (20 mL)and brine (20 mL) and then dried over magnesium sulfate. Purification by silica gel chromatography (hexanes/ethyl acetate 4:1) gave the title compound as a colorless oil (770 mg, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40-7.43 (m, 4H), 7.16-7.34 (m, 6H), 6.85-6.91 (m, 3H), 6.55-6.58 (m, 1H), 4.80-4.87 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 4H), 3.13-3.19 (m, 2H), 2.99-3.02 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

TLC (SiO_2): R_f = 0.90 (1:1 hexanes/ethyl acetate)

Step 4: 4-[2-(Azetidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4-[2-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (750 mg, 1.5 mmol) and ammonium formate (1.8 g, 30 mmol) were dissolved into methanol (50 mL) at r.t. The solution was added slowly to 10% palladium on carbon (750 mg) in methanol (20 mL) under nitrogen atmosphere. The mixture was stirred for about 48 hours and filtered through a bed of celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as a colorless oil (380 mg, 60%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.98-7.04 (m, 3H), 6.72-6.75 (m, 1H), 5.17-5.21 (m, 1H,), 4.53 (dd, J = 12.4, 6.5 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 2H), 3.57-3.61 (m, 4H), 2.99-3.02 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)

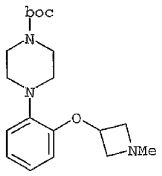
Step 5: 4-[2-(Azetidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (137 mg, 0.41 mmol) and triethylamine (97 µL, 0.7 mmol) were dissolved into THF (2 mL) at 0°C. Mesityl chloride (45 µL, 0.57 mmol) was added, and the solution was stirred for about 16 hours. The solution was concentrated and filtered through a silica gel plug with 1:1 hexanes/ethyl acetate. The final compound was isolated as a colorless oil (120 mg, 71%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.90-7.10 (m, 3H), 6.65-6.75 (m, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H,), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 2.97-3.02 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

TLC (SiO_2): R_f = 0.38 (1:1 hexanes/ethyl acetate)

Preparation 48A

4-[2-(1-Methyl-azetidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

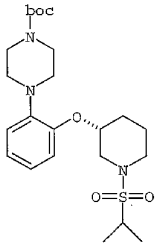


4-[2-(Azetidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Preparation 47A, Step 4) (140 mg, 0.42 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL). Acetic acid (0.15 mL) and formalin (85 µL, 1.05 mmol) were added, and the mixture was cooled to 0°C. Sodium triacetoxyborohydride (249 mg, 1.17 mmol) was added, and the solution was stirred for about 16 hours. Methylene chloride (15 mL) was added, and the solution was washed with saturated $NaHCO_3$ (5 mL) and brine (5 mL) and then dried over magnesium sulfate and concentrated to a colorless oil (300 mg, 21%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.91-6.98 (m, 3H), 6.58-6.61 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.60 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.01 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

Preparation 49A

4-{2-[1-(Propane-2-sulfonyl)-piperidin-3-yloxy]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Step 1: 4-[2-(1-Benzyloxycarbonyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(S)-3-Hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (2.34 g, 8.6 mmol) was dissolved in THF (40 mL) at room temperature. 4-(2-Hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2.4 g, 8.6 mmol) and triphenylphosphine (2.7g, 10.32 mmol) were added. Diisopropyl azodicarboxylate (2.05 mL, 10.32 mmol) was added dropwise to the solution. The reaction was stirred overnight, concentrated under reduced pressure, and purified using silica gel chromatography (100% ethyl acetate) to afford the title compound (2.5 g, 55%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.20 (m, 5H), 6.65-6.50 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 3H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

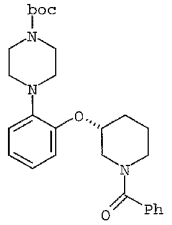
Step 2: 4-{2-[1-(Propane-2-sulfonyl)-piperidin-3-yloxy]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4-[2-(1-Benzyloxycarbonyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.5 g, 4.7 mmol) was dissolved in methanol (20 mL). Palladium on carbon (50% water, 2.1g) was added. A hydrogen atmosphere was established using balloons, and the mixture was stirred at r.t. for about 4 hours. The catalyst was removed by filtration with ethyl acetate through a bed of celite. The compound was isolated by running a silica gel plug with a gradient of 100% ethyl acetate (200 mL) to triethylamine in ethyl acetate (10%). The isolated product (0.382 g, 0.96 mmol) was dissolved in methylene chloride (10 mL) at 0°C, and triethylamine (0.4 mL, 2.9 mmol) was added. Isopropylsulfonyl chloride (0.13 mL, 1.15 mmol) was added dropwise, and the mixture was warmed to r.t. for about 30 minutes, which was then concentrated under reduced pressure and purified using silica gel chromatography (75% ethyl acetate in hexanes) to afford the final compound (0.39 g, 80%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25-6.85 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.15-1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.45-1.40 (m, 6H), 1.30-1.25 (m, 5H)

Preparation 50A

4-[2-(1-Benzoyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



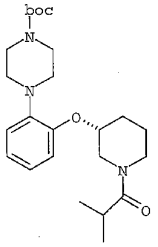
4-[2-(Piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Preparation 49A) (311 mg, 0.86 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL) under nitrogen and cooled to 0°C. Benzoyl chloride (0.3 mL, 2.58 mmol) was added followed by dropwise

addition of triethylamine (0.48 mL, 3.44 mmol). The mixture was warmed to r.t. and stirred for about 16 hours. Methylene chloride (20 mL) was added, and the solution was washed with saturated $NaHCO_3$ (20 mL)and brine (20 mL), and then dried over magnesium sulfate. The solvents were removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica to afford the final compound as a white solid (330 mg, 83%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25-7.45 (m, 5H), 6.90-7.10 (m, 3H), 6.82-6.90 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 1H), 3.42-3.85 (m, 8H), 2.86-3.20 (m, 4H), 1.85-2.10 (m, 3H), 1.51-1.69 (m, 1H), 1.48 (s, 9H) TLC (SiO_2): R_f = 0.2 (1:1 ethyl acetate/hexanes)

Preparation 51A

4-[2-(1-Isobutyryl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

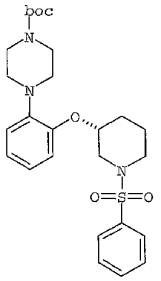


4-[2-(Piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Preparation 49A, Step 2) (340 mg, 0.94 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL) under nitrogen and cooled to 0°C. Isobutyryl chloride (0.29 mL, 2.82 mmol) was added followed by dropwise addition of triethylamine (0.52 mL, 3.76 mmol). The mixture was warmed to r.t. and stirred for about 16 hours. Methylene chloride (20 mL) was added, and the solution was washed with saturated $NaHCO_3$ (20 mL)and brine (20 mL), and then dried over magnesium sulfate. The solvents were removed under reduced pressure, and the residue was

purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexanes (1:1), to afford the final compound as a white solid (322 mg, 80%). TLC (SiO_2): $R_f = 0.42$ (1:1 ethyl acetate/hexanes)

Preparation 52A

4-[2-(1-Benzenesulfonyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

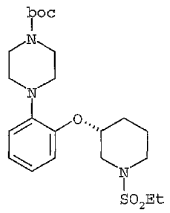


Step 1: 4-[2-(1-Benzyloxycarbonyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

3-Hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (2.34 g, 8.6 mmol) was dissolved in THF (40 mL) at r.t. 4-(2-Hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.4 g, 8.6 mmol) and triphenylphosphine (2.7g, 10.32 mmol) were added. Diisopropyl azodicarboxylate (2.05 mL, 10.32 mmol) was added dropwise to the solution. The mixture was stirred overnight, and then concentrated under reduced pressure and purified using silica gel chromatography (100% ethyl acetate) to afford the title compound (2.5 g, 55%). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.20 (m, 5H), 6.65-6.50 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 3H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

Step 2: The compound of Step 1 (2.5 g, 4.7 mmol) was dissolved in methanol (20 mL). Palladium on carbon (50% water, 2.1g) was added. A hydrogen atmosphere was established using balloons, and the mixture was stirred at r.t. for about 4 hours. The catalyst was removed by filtration with ethyl acetate through a bed of celite. The compound was isolated by running scrub-plug with a gradient of 100% ethyl acetate (200 mL) to triethylamine in ethyl acetate (10%). The isolated product (0.36 g, 0.9 mmol) was dissolved in methylene chloride (10 mL) at 0°C, and triethylamine (0.38 mL, 2.7 mmol) was added. Benzenesulfonyl chloride (0.15 mL, 1.1 mmol) was added drop wise to the reaction mixture. The solution warmed to r.t., concentrated under reduced pressure and purified using silica gel chromatography (75% ethyl acetate in hexanes) to afford the final compound (0.400 g, 82%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.95-7.85 (m, 2H), 7.55-7.30 (m, 3H), 6.65-6.50 (m, 4H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.25-3.20 (m, 4H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

Preparation 53A



Step 1: 4-[2-(1-benzyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester was s prepared by using Mitsunobu condition from 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and (*S*)-1-benzyl-piperidin-3-ol.

Step 2: 4-[2-(Piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic Acid *tert*-butyl ester

A solution of the compound from Step 1 (2.07 g, 4.59 mmol) in ethanol (50 mL) was treated with palladium on carbon (50% by weight with water, 1.0 g), and the mixture was shaken on a Parr hydrogenation apparatus for about 48 hours. The solution was filtered through celite and, the solvent was removed under reduced pressure to yield the title compound as a clear oil (1.10 g, 66%).

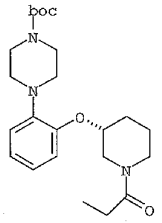
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.93-7.10 (m, 4H), 4.35-4.47 (m, 1H), 4.52-4.68 (m, 5H), 3.03-3.18 (m, 2H), 2.64-3.02 (m, 6H), 1.77-2.15 (m, 3H), 1.53-1.66 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)

Step 3: Triethylamine (0.26 g, 2.53 mmol) was added to a solution of the compound from Step 2 (0.37 g, 1.01 mmol) in methylene chloride (10 mL)/THF (10 mL) at –78°C under nitrogen. Methanesulfonyl chloride was added dropwise, and the reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for about 2 hours. The mixture was diluted with diethyl ether (200 mL), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel by eluting with ethyl acetate/hexanes (1:1) to afford the final compound as a clear oil (0.26 g, 56%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.82-7.05 (m, 4H), 4.34-4.50 (m, 1H), 3.73-3.89 (m, 1H), 3.45-3.67 (m, 5H), 2.87-3.24 (m, 8H), 2.03-2.21 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.52 (s, 9H)

Preparation 54A

4-[2-(1-Propionyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic Acid *tert*-Butyl Ester

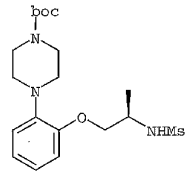


Propionyl chloride (0.11 g, 1.21 mmol) was added dropwise to a solution of 4-[2-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Preparation 53A) (0.37 g, 1.01 mmol) and DIPEA (0.20 g, 1.52 mmol) in methylene chloride (20 mL) at 0°C under nitrogen. The mixture was warmed to r.t. and stirred overnight. The solution was diluted with ethyl acetate (400 mL) and washed with water (45 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (45 mL) and brine (45 mL), which was then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel by eluting with ethyl acetate/hexanes (1:1) to provide the final compound as a clear oil (0.26 g, 61%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.81-7.02 (m, 4H), 4.20-4.52 (m, 2H), 3.45-3.65 (m, 6H), 3.25-3.42 (m, 1H), 2.86-3.12 (m, 4H), 2.30-2.47 (m, 1H), 2.08-2.25 (m, 1H), 1.77-2.03 (m, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.01-1.23 (m, 3H)

Preparation 55A

4-[2-(2-Methanesulfonylamino-propoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Step 1: 4-[2-(2-Amino-propoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4-[2-(2-Benzyloxycarbonylamino-propoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (5.7 g, 12.15 mmol) and 10% wet palladium on carbon (5.0 g) were dissolved in methanol (200 mL) at r.t. The solution was stirred under hydrogen for about 4 hours. The mixture was filtered through a bed of celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as a colorless oil (4.2 g, 100%).

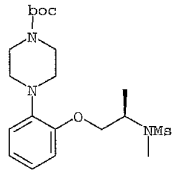
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.89-7.05 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.56-3.86 (m, 6H), 3.36-3.45 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

Step 2: The compound of Step 1 (750 mg, 2.24 mmol) and triethylamine (0.52 mL, 3.7 mmol) were dissolved in THF (10 mL) at 0°C. Mesityl chloride (0.24 mL, 3.14 mmol) was added, and the solution was stirred for about 16 hours. Ethyl acetate (50 mL) was added, and the solution was washed with saturated $NaHCO_3$ (2 x 10 mL) and brine (10 mL) and then dried over magnesium sulfate. The solution was concentrated to afford the final compound as a colorless oil (930 mg, 100%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.91-7.01 (m, 4H), 6.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.01-4.19 (m, 2H,), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.09-3.16 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H). TLC (SiO_2): R_f = 0.80 (3:1 ethyl acetate/hexanes)

Preparation 56A

4-{2-[2-(Methanesulfonyl-methyl-amino)-propoxy]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

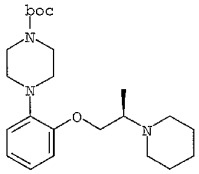


4-[2-(2-Methanesulfonylamino-propoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (470 mg, 1.14 mmol) was dissolved in THF (20 mL) and cooled to 0°C. Sodium hydride (29 mg of 60% dispersion in oil, 1.2 mmol) was added followed by dropwise addition of methyl iodide (78 µL, 1.25 mmol). The mixture was warmed to r.t. and stirred for about 36 hours. Ethyl acetate (20 mL) was added, and the solution was washed with saturated $NaHCO_3$ (5 mL), H_2O (5 mL) and brine (5 mL) and then dried over magnesium sulfate. The solvents were removed under reduced pressure to afford the final compound as a clear oil (486 mg, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.85-7.03 (m, 4H), 4.06-4.15 (m, 1H,), 3.89 (dd, J = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.50-3.62 (m, 4H), 2.85-3.05 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.85-3.05 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

Preparation 57A

4-[2-(2-Piperidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Step 1: 4-[2-(2-Benzyloxycarbonylamino-propoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(3-Hydroxy-2-methyl-propyl)-carbamic acid benzyl ester (5.0 g, 24.0 mmol) was dissolved in THF (175 mL) at 0°C. 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (6.7 g, 24.0 mmol) and triphenylphosphine (7.6g, 29.0 mmol) were added. Diisopropyl azodicarboxylate (5.75 mL, 29.0 mmol) was added dropwise, and the mixture was stirred overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified using silica gel chromatography (25% ethyl acetate in hexanes) to afford the title compound (5.33 g, 47%).

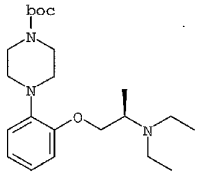
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.20 (m, 5H), 7.00-6.80 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 3H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.05 (s, 1H)

Step 2: The compound of Step 1 (5.33 g, 11.36 mmol) was dissolved in methanol (200 mL), and palladium on carbon (50% water, 5.0g) was then added. A hydrogen atmosphere was established using balloons and the reaction stirred at r.t. for about 4 hours. The catalyst was removed by filtration with ethyl acetate (200 mL) through a bed of celite. Compound was isolated, and the residue (1.0 g, 2.13 mmol) was dissolved in acetonitrile (55 mL). Potassium carbonate (1.18 g, 8.52 mmol) was added, and the mixture was heated to reflux and then diiodopentane (0.76 g, 2.34 mmol) in acetonitrile (10mL) was added dropwise. The reaction was stirred overnight and cooled to r.t., filtered and concentrated under reduced pressure.

The compound was purified by using silica gel chromatography (1% ammonium hydroxide in ethyl acetate) to afford the final compound (0.95 g, 83%).
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.95-6.80 (m, 4H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.75-2.50 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.10 (s, 3H)

Preparation 58A

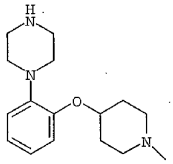
4-[2-(2-Diethylamino-propoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



4-[2-(2-Amino-propoxy)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.35 g, 0.75 mmol) was dissolved in methanol (25 mL), and the reaction was cooled to 0°C. Acetaldehyde (0.363 g, 8.25 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (0.795 g, 3.75 mmol) were added. A reflux condenser was fitted and the flask was stirred at r.t. for about 24 hours. The solution was extracted with diethyl ether (3x50 mL) and then concentrated under reduced pressure to afford the final compound (0.360 g, 90%).
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.95-6.80 (m, 4H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.75-2.50 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.20-1.15 (m, 4H), 1.10-1.00 (m, 5H)

Preparation 59A

4-[2-(N-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-piperazine



Step 1: N-Cbz-4-[2-(N-boc-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-piperazine

To a solution of 4-[2-(N-boc-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-piperazine (1.5 g, 4.1 mmol, 1.0 eq.) in DCM (20 mL) was added Et_3N (0.8 mL, 5.74 mmol, 1.4 eq.), di-carbobenzoyloxy anhydride (1.4 g, 4.9 mmol, 1.2 eq.) and DMAP (25 mg, 0.2 mmol, 0.5 eq.). The mixture was stirred at r.t. overnight. The solution was diluted with DCM (100 mL) and washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL) and brine (50 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford the title compound (2.03 g, 4.1 mmol, 100%). LRMS (electrospray): 496.4 (M+1).

Step 2: N-Cbz-4-[2-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-piperazine

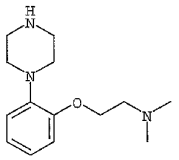
To a solution of Step 2 (2.03 g, 4.1 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) and DMS (2 mL) was added TFA (10 mL). After stirring for about 2 hours, the solution was diluted with heptane and concentrated (2x). The residue were dissolved in CH_2Cl_2 and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate. The aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The product was purified by SCX (10 g) ion exchange chromatography. Further purification by flash chromatography (125g SiO_2, linear gradient, 40 mL/min, 0%-10% 2.0M NH_3 in MeOH/CH_2Cl_2 for 20 minutes and then 10% 2,0M NH_3 in MeOH/CH_2Cl_2 for 46 minutes) afforded title compound (1.05 g, 2.65 mmol, 65%). LRMS (electrospray): 396.3 (M + 1).

Step 3: To a solution of the compound obtained from Step 2 (1.0 g, 2.5 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (8 mL) was added formaldehyde (37 wt% in H_2O, 1.0 mL, 12.5 mmol, 5.0 eq.) and formic acid (0.5 mL, 12.5 mmol, 5.0 eq.). The mixture was heated at 70°C and stirred at that temperature overnight. The mixture was cooled to r.t. and concentrated. Purification by SCX (10 g) ion-exchange chromatography afforded Cbz-protected title compound (1.0 g, 2.44 mmol, 98%). LRMS (electrospray): 410.1(M + 1).

Step 4: To a solution of Cbz-protected title compound made above (480 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq.) in IPA (15 mL) was added 10% Palladium on carbon (96 mg, 20 wt%). The reaction mixture was stirred at r.t. under H_2 (1 atm) over night. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and concentrated to afford final compound (315 mg, 1.14 mmol, 98%). LRMS (electrospray): 276.1 (M+1).

Preparation 60A

Dimethyl-[2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-ethyl]-amine

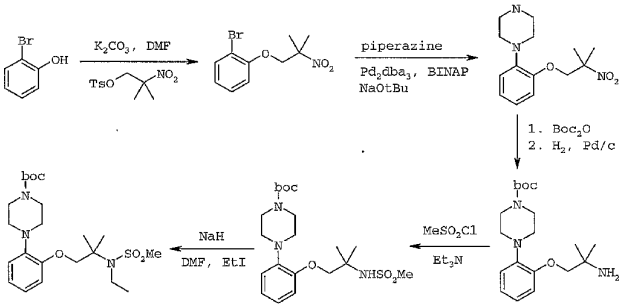


To a solution of 1-Boc-4-(2-hydroxyphenyl)-piperazine (300 mg, 1.08 mmol), 2-dimethylaminoethyl chloride hydrochloride (233 mg, 1.62 mmol), K_2CO_3 (450 mg, 3.26 mmol), and KI (357 mg, 2.15 mmol) in DMF (10 mL) was added 18-crown-6 (1.42 g, 5.37 mmol). After stirring overnight, water was added and the solution extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic extracts were concentrated to an oil. The oil was loaded onto a 10g SCX ion exchange column equilibrated with MeOH. The column was flushed with 20 mL of MeOH, 20 mL of 0.2 M NH_3 in MeOH, and 20 mL of 2 M NH_3 in MeOH. The fractions containing desired product were combined and concentrated to an oil. To a solution

of the oil in MeOH (2mL) was added 1M HCl (6 mL) in Et_2O. After stirring overnight the solution was concentrated to an oil to obtain the final compound. MS: 250.2 (M+1).

Preparation 61A

N-boc-4-{2-[2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-2-methyl-propoxy]-phenyl}-piperazine



Step 1: To a solution of *N*-boc-1-[2-(2-methyl-2-nitro-propoxy)-phenyl]-piperazine (1.22 g) in 50 mL of DMF was added K_2CO_3 (3.5 g, 25 mmol). After stirring for about an hour, 2-methyl-2-nitropropyl-p-toluenesulfonate (3g, 11 mmol) was added. After stirring overnight at 100°C, the solution was cooled to r.t. and diluted with EtOAc. The mixture was washed with water (2x) and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by silica gel chromatography (4 x 20 cm SiO_2, 10 to 20% EtOAc/hexanes, over 45 minutes at 35 mL/min) afforded about 2.43 g (8.86 mmol, 89%) of 1-bromo-2-(2-methyl-2-nitro-propoxy)-benzene as a white solid. GCMS (EI): 273 [M].

Step 2: A solution of 1-bromo-2-(2-methyl-2-nitro-propoxy)-benzene (2.30 g, 8.4 mmol), piperazine (1.8 g, 20 mmol), Pd_2dba_2 (384 mg, 0.4 mmol), BINAP (784 mg, 1.26 mmol), and NaOtBu (1.13 g, 12 mmol) in 34 mL of toluene was heated to 90 °C for 5 hrs. The solution was concentrated, dissolved in CH_2Cl_2 and filtered through celite. Purification by silica gel chromatography (4 x 20 cm SiO_2, 0,1,2,3,4,5,7,9,11% 2M NH_3 in

MeOH/CH_2Cl_2 step gradient, 12 min each at 35 mL/min) afforded 1.72 g (6.15 mmol, 73%) of 1-[2-(2-methyl-2-nitro-propoxy)-phenyl]-piperazine as a yellow oil.. LRMS (electrospray): 280.1 [M+1].

Step 3: To a solution of compound from Step 2 (1.68 g, 6.01 mmol), DMAP (40 mg, 0.33 mmol), Et_3N (1.84 mL, 13.2 mmol) in 60 mL of CH_2Cl_2 was added Boc_2O (1.44 g, 6.60 mmol). After stirring overnight, the solution was washed with 1 M HCl, water, saturated aqueous sodium bicarbonate and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford about 2.0 g (5.28 mmol, 88%) *N*-boc-1-[2-(2-methyl-2-nitro-propoxy)-phenyl]-piperazine as a yellow oil. LRMS (electrospray): 380.2 [M+1].

Step 4: To a solution of *N*-boc-1-[2-(2-methyl-2-nitro-propoxy)-phenyl]-piperazine (1.22 g, 3.22 mmol) and ammonium formate (2.0 g, 32 mmol) in 15 mL of MeOH and 5 mL of THF was added 10% Pd/c (500 mg). After stirring for about 3 days under 60psi of H_2, the solution was filtered through celite and concentrated. The residue was partitioned between water and EtOAc. The aqueous solution was extracted with EtOAc (3x). The combined organic solutions were washed with brine and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford about 1.17 g (3.35 mmol, 100%) of *N*-boc-4-[2-(2-amino-2-methyl-propoxy)-phenyl]-piperazine as an off white solid. LRMS (electrospray): 350.2 [M+1].

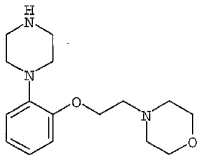
Step 5: To a solution of compound from Step 4 (175 mg, 0.5 mmol) and Et_3N (210 uL, 1.5 mmol) in 5 mL of CH_2Cl_2 at 0°C was added MsCl (41 uL, 0.53 mmol) at 10 uL increment until starting material was no longer present by TLC. The mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate, diluted with EtOAc and washed with 1 M HCl, water and brine, which was then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford about 155 mg (0.36 mmol, 73%) of *N*-boc-4-[2-(2-methanesulfonylamino-2-methyl-propoxy)-phenyl]-piperazine as a yellow solid. LRMS (electrospray): 428.1 [M+1].

Step 6: To a solution of *N*-boc-4-[2-(2-methanesulfonylamino-2-methyl-propoxy)-phenyl]-piperazine (197 mg, 0.46 mmol) in 4 mL of DMF was added NaH (55 mg of a 60% dispersion in oil, 1.38 mmol). After stirring for about 30 minutes, EtI (550 uL, 6.88 mmol) was added. After stirring at 45°C for about an hour, the mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate. The mixture was diluted with EtOAc, washed with

water and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The material was combined with 0.36 mmol of crude material from a previous reaction and purified by silica gel chromatography (35 g SiO_2, 10 to 30% EtOAc/hexanes, over 30 minutes at 35 mL/min.) to afford about 323 mg (0.71 mmol, 86% combined yield) of the final compound. LRMS (electrospray): 456.2 [M+1]

Preparation 62A

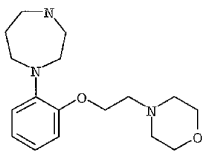
4-[2-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-piperazine



To a solution of 2-bromophenol (50 g, 0.289 mol), K_2CO_3 (175 g, 1.27 mol) and DMF (1500 mL) was added chloroethyl morpholine-HCl (59 g, 0.317). After stirring for about 4 hours at 100°C, 2-bromophenol (4 g, 0.023 mol) was added. After stirring for about 3 hours at 100°C, the solution was cooled to r.t. and diluted with 4L of EtOAc. The solution was washed with water, 5 M NaOH, water and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to afford about 78 g (0.273 mol, 94%) of a colorless oil. The product was coupled with piperazine under Buchwald condition to afford the final compound. LRMS (electrospray): 292.29 [M+1]

Preparation 63A

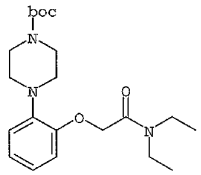
1-[2-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-[1,4]diazepan



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 63A except that 4-[2-(2-bromo-phenoxy)-ethyl]morpholine was coupled to homopiperazine.

Preparation 64A

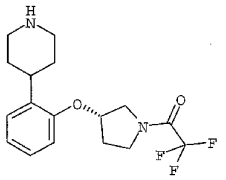
4-(2-Diethylcarbamoylmethoxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (500 mg, 1.8 mmol) was dissolved in DMF (2mL), and sodium hydride (1.98 mmol) was added. The mixture was stirred for about 10 minutes and 2-chloro-N,N-diethyl-acetamide (269 mg, 1.8 mmol) was added. The mixture was heated to 80°C for about 2 hours. The mixture was concentrated and deprotected, which was then chromatographed to give about 395 mg of the final compound as a clear oil (75%). MS found 292.2

Preparation 65A

2,2,2-Trifluoro-1-[3-(2-piperidin-4-yl-phenoxy)-S-pyrrolidin-1-yl]-ethanone



Step 1: 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxoborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4-Trifluoromethanesulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester [*Synthesis* 1991 (11), 993-995, 8.2 g,24.7 mmol], bis(pinacolat)diboran(6.93 g, 27.3 mmol), dichloro(1,1-bisdiphenyl-phosphino(ferrocene)Pd(II) dichloromethane adduct (0.54g, 0.738 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.410g, 0.738mmol) and potassium acetate (6.6g, 66.8 mmol) were mixed in dioxane (150 ml) and degassed. The mixture was heated to 80°C for about 4 hours and then stirred at r.t. overnight. The mixture was diluted with CH_2Cl_2, filtered through celite, and concentrated to an oil. Oil was chromatographed on silica by eluting with 1:3 ethylacetate/hexane to afford the title compound (6.5 g). MS: 310 (M+1)

Step 2: 4-{2-[1-(2,2,2-Trifluoro-acetyl)-S-pyrrolidin-3-yloxy]phenyl}-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1-[3-(2-bromo-phenoxy)-S-pyrrolidin-1-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone (1.19 g, 3.52 mmol), the compound of Step 1 (1.31 g, 4.22 mmol), potassium carbonate (1.46 g, 10.56 mmol), and dichloro(1,1'-bis (diphenylphosphino) ferrocene) palladium (II) dichloromethane adduct (154 mg, 0.22 mmol) were combined and placed in DMF (12 mL), degassed and heated at 90° C for about 16 hours. The mixture was cooled to r.t. and diluted with DCM (100 mL). The mixture was filtered over celite and DCM was removed by vacuum. The mixture was partitioned between 500 mL 1/1 EtOAc/hexane and 300 mL water, and the aqueous phase was washed with (200 mL) of the 1/1 EtOAc/hexane. The organic phase was washed with water (200 mL), concentrated and chromatographed on silica gel to afford the product (486 mg, 31%) as a yellow oil.

Step 3: N-Boc-2,2,2-Trifluoro-1-[3-(2-piperidin-4-yl-phenoxy)-S-pyrrolidin-1-yl]-ethanone

The compound of Step 2 (486 mg, 1.10 mmol) was added to a slurry of Pt/C 10% (500 mg) in the solvent system (EtOAc/IPA 50 mL). The mixture was pressurized to 50 psi hydrogen for 2 days. The mixture was filtered through celite and concentrated to give a clear oil (467 mg, 96%).

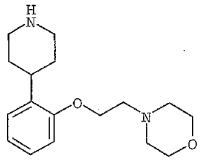
MS found 343.2

Step 4: The compound of Step 3 (467 mg, 1.06 mmol) was placed in the solvent system (TFA/DCM 1/1 10 mL) and stirred for about 3 hours at r.t. The mixture was quenched with sodium bicarbonate solution and extracted, and the organic phase was concentrated to afford about 286 mg of the final compound (84%).

MS found 343.2 (M+1)

Preparation 66A

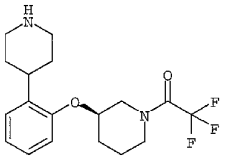
4-[2-(2-Piperidin-4-ylphenoxy)-ethyl]-morpholine



The title compound was prepared by following a substantially similar procedure as described in Preparation 65A except that 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxoborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester was coupled with 1-[3-(2-bromo-phenoxy)-morpholin-1-yl]-ethanone. MS found 291.2

Preparation 67A

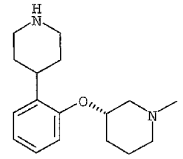
2,2,2-Trifluoro-1-[3-(2-R-piperidin-4-yl-phenoxy)-piperidin-1-yl]-ethanone



The title compound was prepared by following a substantially similar procedure as described in Preparation 65A except that 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dixoaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester was coupled with 1-[3-(2-Iodo-phenoxy)-1-R-methyl-piperidin-1-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone. MS found 357.1

Preparation 68A

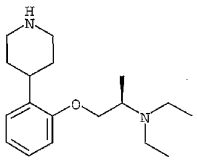
1-[2-(1-Methyl-S-piperidin-3-yloxy)-phenyl-piperidine



The title compound was prepared by following a substantially similar procedure as described in Preparation 65A except that 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxoborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester was coupled with 3-(2-Bromo-phenoxy-1-S-methyl-piperidine. MS found 375.2

Preparation 69A

Diethyl-[1-methyl-2-(2-piperidin-4-yl-phenoxy)-ethyl]-amine



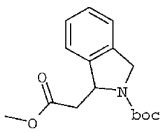
The title compound was prepared by following a substantially similar procedure as described in Preparation 65A except that 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dixoaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester was coupled with[2-(2-Bromo-phenoxy)-1-methyl-ethyl]-diethyl-amine. MS 291 (M+1)

C Domain Preparations:

The protected amino acid derivatives corresponding to the B and C domains are, in many cases, commercially available. Other protected amino acid derivatives can be prepared by following known literature method (See Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α-Amino Acids*, Pergamon Press: Oxford, 1989). The following provides the preparation of C domains.

Preparation 1C

1-Methoxycarbonylmethyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester



Step A: (2-Bromo-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester

To a mixture of 125.0 g (561.8 mmol) of 2-bromobenzylamine hydrochloride and 170.7 g (1236.0 mmol) of potassium carbonate in 300 mL of 50% THF/water was added 134.9 g (618.0 mmol) of di-*tert*-butyl dicarbonate in four portions over 20 minutes. The mixture was stirred at r.t. for about 16 hours and then diluted with 300 mL of ethyl acetate and 300 mL of water. The organic portion was separated and the aqueous portion was extracted three times with 200 mL each of ethyl acetate. The combined ethyl acetate portions were washed once with 250 mL of 10% aqueous sodium bisulfate. The organic portion was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to dryness to afford about 161 g of Step A compound.

Step B: 3-[2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester

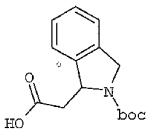
To compound of Step A (161.0 g, 561.8 mmol) in DMF (800 mL) was added methyl acrylate (58.0 g, 674.2 mmol), TEA (170.5 g, 1685.4 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine) palladium(II) (7.9 g, 11.2 mmol). The mixture was heated at 80°C for about 32 hours. The mixture was cooled, diluted with 1000 mL of EtOAc and washed with 10% aqueous sodium

bisulfate. The aqueous portion was extracted three times with EtOAc and the combined organics were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The residue was dissolved in a small amount of DCM and filtered through 7 inches of silica gel in a 2 L sintered glass funnel eluting with 25% EtOAc/hexanes. The eluent was concentrated to dryness and recrystallized from EtOAc/hexanes to afford about 116.9 g (71%) of Step B compound.

Step C: To a 0°C solution of (116.9 g, 401.2 mmol) material from Step B in DCM (800 mL) was added 200 mL of TFA dropwise over 15 minutes. After removing the cooling bath, the mixture was stirred for about 2.5 hours and then concentrated to dryness. The residue was dissolved in 500 mL of DCM and saturated aqueous sodium bicarbonate is slowly added until the mixture was slightly basic. The organic portion was separated and the aqueous portion is extracted two times with DCM. The combined organic portions were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The residue was dissolved in 800 mL of DCM and DIPEA (57.0g, 441.4 mmol) was added. To the mixture was added di-*tert*-butyl dicarbonate (96.3 g, 441.4 mmol) in five portions over 45 minutes and then stirred at r.t. for 16 hours. The mixture was washed with 10% aqueous sodium bisulfate, and the organic portion was separated and the aqueous portion is extracted two times with DCM. The combined organic extracts were dried ((Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The resulting residue was dissolved in a small amount of DCM and filtered through 7 inch silica gel in a 2L sintered glass funnel eluting with 25% EtOAc/hexanes. The eluent was concentrated to dryness and the enantiomers were separated by chiral chromatography. The first eluting isomer was labeled as isomer #1 and the second eluting is labeled as isomer #2, which afforded about 52.6g (45%) of the final compound (isomer 2). EIS-MS 292 [M+1].

Preparation 2C

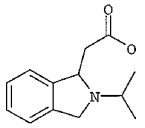
1-Carboxymethyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester



To 1-methoxycarbonylmethyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (52.6 g, 180.5 mmol) in MeOH (500 mL) was added 1 *N* NaOH (199 mL, 199.0 mmol). The mixture is stirred at r.t. for about 48 hours and then concentrated to dryness. The resulting residue was dissolved in water (300 mL) and extracted with diethyl ether (2x). The aqueous portion was acidified to pH 2 with 10% aqueous sodium bisulfate and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated to dryness to afford about 49.8g of the final compound (99%). EIS-MS 276 [M-1].

Preparation 3C

(2-isopropyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid



Step A: (2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetic acid methyl ester:

To the compound prepared in Preparation C1 (11.75 g., 40.41 mmol) in DCM (50 mL) was added TFA (50 mL) dropwise. After about 2 hours, the mixture was concentrated to dryness and the resulting residue was partitioned with saturated aqueous sodium bicarbonate (200 mL) and EtOAc (300 mL). The organic portion was separated and the aqueous layer was

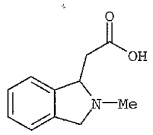
extracted with DCM (4 x 500 mL). The combined DCM extracts were combined, dried (Na_2SO_4), and concentrated to dryness to afford about 3.97 g (51%).

Step B: (2-isopropyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetic acid methyl ester: To the compound obtained from Step A (0.50 g, 2.61 mmol) in dichloroethane (46 mL) was added acetone (1.76 mL, 24.01 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (2.48 g., 11.74 mmol). After 6 hours, the mixture was diluted with 1.0*N* NaOH (100 mL), and the organic portion was separated. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined DCM extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated to dryness to afford about 0.60 g (99%). EIS-MS 235 [M+1].

Step C:To the compound of Step B (0.53 g., 2.30 mmol) in MeOH (5.1 mL) was added 1.0*N* NaOH (2.53 mL, 2.53 mmol). After two days, the solution was concentrated to dryness. The resulting residue was diluted with 1.0*N* HCl and water was loaded onto a strong cation exchange resin. The resin was washed with water, THF/water (1:1) and then water. The product was then eluted from the resin with pyridine/water (1:9). The eluent was concentrated to dryness to afford about 0.43 g (85%) of the final compound. EIS-MS 220 [M+1].

Preparation 4C

(2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid

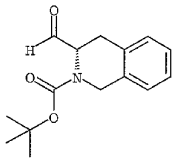


Step A: (2-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetic acid methyl ester: The compound from preparation C1 was deprotected with TFA in a manner similar to preparation 3C of Step A. To the deprotected compound (0.50 g, 2.61 mmol), in dichloroethane (46 mL), was added 37% aqueous formaldehyde solution (1.80 mL, 24.01

mmol) and sodium triacetoxyborohydride (2.48 g., 11.74 mmol). After 3 days, the mixture was diluted with 1.0*N* NaOH (100 mL). The organic portion was separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined DCM extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2, eluting with 100% EtOAc) affording about 0.43 g (79%) of the alkylated isoindole. EIS-MS 206 [M+1].

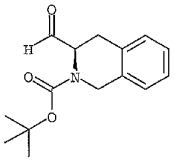
Step B: To the compound of Step A (0.34 g., 1.66 mmol) in MeOH (3.7 mL) was added 1.0*N* NaOH (1.82 mL, 1.82 mmol). After 2 days, the solution was concentrated to dryness. The resulting residue was diluted with 1.0*N* HCl and water was then loaded onto a strong cation exchange resin. The resin was washed with water, THF/water(1:1) and water, and the product was eluted from the resin with pyridine/water(1:9). The eluent was concentrated to dryness to afford about 0.31 g (98%) of the final compound. EIS-MS 192 [M+1].

Preparation 5C



The above compound was prepared from Boc-L-Tic-OH as described in Preparation 6C below, except that the Weinreb amide was made by a similar procedure to that described in *Synthesis*, 676, 1983.

Preparation 6C

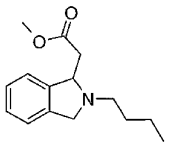


Boc-D-Tic-OH (14.9g, 53.7mmol), methoxymethylamine hydrochloride (5.24g, 53.7mmol), EDC (11.3g, 59.1mmol), HOBT (7.98g, 59.1mmol), DIEA (9.83ml, 59.1mmol) and THF (500ml) were combined, and the resulting mixture was stirred for about 18 hours at r.t. under nitrogen. The reaction mixture was concentrated and the residue was taken up in ethyl acetate. The resulting mixture was washed with 1M HCl, saturated $NaHCO_3$ and brine, which was then dried via filtration through phase separator paper. Removal of solvent gives a residue, which was chromatographed on silica gel using (1:1 ethylacetate /hexane) to give about 12.3g of Boc-D-Tic-NMeOMe (Weinreb amide).

Lithium aluminum hydride (1.0M in THF, 5.1ml, 5.00mmol) was slowly added to the Weinreb amide prepared above (1.28g, 4.00mmol) in THF (35ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for about 15 minutes. Aqueous $KHSO_4$ (970mg in 20ml H_2O) was slowly added followed by diethylether. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with diethylether. The organic phases were combined and washed with aqueous 1M HCl, saturated aqueous $NaHCO_3$ and brine, which was then dried over Na_2SO_4. Removal of solvent afforded about 780mg of the final compound. MS: MH+ 262.

Preparation 7C

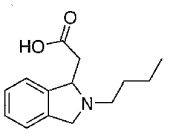
(2-Butyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid methyl ester



The compound from preparation C1 was deprotected with TFA in a manner similar to preparation 3C of Step A. To the deprotected compound (0.50 g, 2.61 mmol) and butryaldehyde (2.16 mL, 24.01 mmol) in dichloroethane (46 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (2.48 g., 11.74 mmol). After reacting about 3 hours, the mixture was diluted with 1.0 N NaOH (100 mL) and partitioned. The aqueous layer was extracted with DCM (3x75 mL). The DCM layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a brown residue. The residue was purified via silica gel chromatography (eluent: ethyl acetate/hexanes (1:3). The purified fractions were combined and concentrated to give the title compound as a brown oil (0.51g, 77%). MS ES 249.2 (M+H)

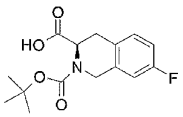
Preparation 8C

(2-Butyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetic acid



To a solution containing the compound 7C (0.47 g, 1.89 mmol) in methanol (4.2 mL) was added 1.0 N NaOH (2.08 mL, 2.08 mmol). After reacting about 2 hours, the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with 1.0 N HCl, and water was loaded onto a strong cation exchange resin. The resin was washed with water and THF/water (1:1), and the product was eluted from the resin with pyridine/water (1:9). The pyridine washes were concentrated under reduced pressure, and azeotroped with acetone to give the title compound as brown solids (0.28 g.,(64%)) MS ES 234.19 (M+H)

Preparation 9C



Step A: To a solution of *N*-Boc-4-Fluoro-D-Phe (2.37g, 8.366 mmol) in methanol, 3 mL of concentrated sulfuric acid was added. The mixture was heated to reflux overnight and then concentrated *in vacuo*. MS M+1 198.1

Step B: To an ice cold mixture of 1.65 g (8.367 mmol) of compound from Step A, 1.353 mL of pyridine and ethyl chloroformate (0.848 mL, 8.869 mmol) is added slowly with stirring for about 30 minutes giving white solid. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x). The

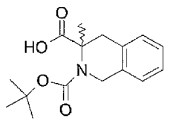
combined organic solution was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to give about 2.17g of yellow oil (96%). MS M+1 270.1.

Step C: A mixture containing 2.17g (8.06 mmol) of the compound from Step B, paraformaldehyde (0.254g, 8.46 mmol), and 10 mL of 3:1 glacial acetic acid/conc. sulfuric acid was stirred at r.t. for about 48 hours. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The combined EtOAc solution was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The desired product was purified by column chromatography eluting with 25% EtOAc in Hexane to give about 1.31g (58%) of colorless oil. MS: M+1 282.1

Step D: A solution of 1.31g (4.656 mmol) of material from Step C in 20 mL of 5N HCl was heated to reflux for about 24 hours. The solution was concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was washed with ether to afford about 0.87g (81%). MS M+1 196.1.

Step E: To a solution of 0.87g (3.755 mmol) of material from Step D in 20 ml of 1:1 dioxane/water, di-*t*-butyl-dicarbonate (0.901g, 4.131 mmol) and 2.355 mL (16.90 mmol) of TEA were added. The mixture was allowed to stir at r.t. overnight. The mixture was diluted with EtOAc, and the separated aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The combined organic solution was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give about 0.64g (58%)of the final compound. MS M-1 294.1.

Preparation 10C



Step A: By following a procedure of Preparation 28C, Step A and 1.0g(5.58 mmol) of α-methyl-DL-phenylanaline, about 1.4g of ester was prepared. MS M+1 194.1

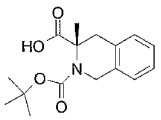
Step B: By following a procedure of Preparation 28C, Step B and 1.08g (5.59 mmol) of material from Step A, about 1.48g (100%) of product was prepared. MS M+1 266.1

Step C: By following a procedure of Preparation 28C, Step C and 1.48g (5.59 mmol) of material from Step B, about 1.55g (100%) of product was prepared. MS M+1 278.1

Step D: By following a procedure of Preparation 28C, Step D and 1.55g (5.59 mmol) of material from Step C, about 1.33g of product was prepared. MS M+1 192.1

Step E: By following a procedure of Preparation 28C, Step E and 1.33g (5.84 mmol) of material from Step D, about 1.70g (100%) of the final compound was prepared. MS M+1 292.2

Preparation 11C



Step A: By following a procedure of Preparation 28C, Step A and 2.0g(11.16 mmol) of □-methyl-D-phenylanaline, about 2.15g of ester was prepared. MS M+1 194.1

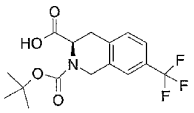
Step B: By following a procedure of Preparation 28C, Step B and 2.15g (11.16 mmol) of material from Step A, about 1.46g (49%) of product was prepared. MS M+1 266.1

Step C: By following a procedure of Preparation 28C, Step C and 1.46g (5.503 mmol) of material from Step B, about 0.74g (48%) of product was prepared. MS M+1 278.1

Step D: By following a procedure of Preparation 28C, Step D and 0.74g (2.67 mmol) of material from Step C, about 0.54g (89%) of product was prepared. MS M+1 192.1

Step E: By following a procedure of Preparation 28C, Step E and 0.54g (2.37 mmol) of material from Step D, about 0.54g (78%) of the final compound was prepared. MS M+1 292.2

Preparation 12C



Step A: By following a procedure of Preparation 28C, Step A and 0.65g (1.95 mmol) of *N*-Boc-4-trifluoromethyl-D-phenylanaline, about 0.48g of ester was prepared. MS M+1 248.0

Step B: By following a procedure of Preparation 28C, Step B and 0.48g (1.95 mmol) of material from Step A, about 0.60g (96%) of product was prepared. MS M+1 320.1

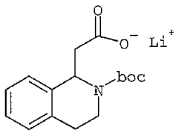
Step C: By following a procedure of Preparation 28C, Step C and 0.6g (1.879 mmol) of material from Step B, about 0.37g (59%) of product was prepared. MS M+1 332.1

Step D: By following a procedure of Preparation 28C, Step D and 0.37g (1.117 mmol) of material from Step C, about 0.11g (35%) of product was prepared. MS M+1 246.1

Step E: By following a procedure of Preparation 28C, Step E and 1.11g (0.391 mmol) of material from Step D, about 0.234 g (>100%) of the final compound is prepared. MS M-1 344.1

Preparation 13C

Lithium; (2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetate



Step 1: (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetic acid methyl ester

To a solution 100.4g (52mol) of Boc-tetrahydo isoquinoline-1-acetic (100.4g , 520.0 mmol) in 200 mL methanol was added 400mL of 2.3 M HCl in methanol. The mixture was stirred overnight and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate, brine, and then dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo* to afford about 109.5g (100%) of the title compound. EIS-MS: 206 (M+1).

Step 2: 1-methoxycarbonylmethyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

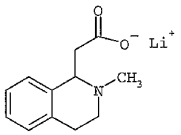
To a 0^0C solution of material from Step 1 (50.5g, 240.0 mmol) in 250 mL dry THF was added di-*tert*-butyl dicarbonate (59.3g , 270.0 mmol) in 50 mL dropwise. After stirring for about 45 minutes, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate and brine, and then dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Chromatography of the residue afforded both enantiomers of the title compound.

EIS-MS: 306 (M+1).

Step 3: To a solution of material from Step 2 (10.2g, 33.4 mmol) in 220 mL of dioxane was added a solution of lithium hydroxide monohydrate (1.67g, 39.8 mmol) in 110 mL water in portions to maintain a temperature below 30^0C. The mixture was stirred for about 16 hours and concentrated *in vacuo* to afford about 11.2g of the final compound. EIS-MS: 292 (M+1).

Preparation 14C

lithium; (2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetate



Step 1: (1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetic acid methyl ester

The material from Preparation of 13C Step 2 (9.98g, 32.7 mmol) was mixed with 500 mL cold 4M HCl/dioxane and stirred at r.t. for about an hour. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and then washed with saturated sodium bicarbonate and brine. The organic portion was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford about 6.9g (100%) of the title compound. EIS-MS: 206 (M+1).

Step 2: (2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetic acid methyl ester

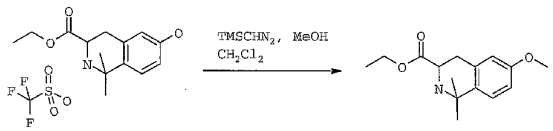
To a solution of material from Step 1 (6.71g, 32.0mmol) in 175 mL of dichloroethane was added 37% aqueous formaldehyde (22.6mL, 300mmol). After about 10 minute, sodium triacetoxyborohydride (31.2g, 147.0mmol) was added in 2 to 3 g portions with some cooling to maintain ambient temperature. The mixture was stirred for about 16 hours and DCM and water was added. The mixture was adjusted to pH 9-10 with 5N sodium hydroxide. The organic layer was separated, washed with brine, and then dried (Na_2SO_4) and

concentrated *in vacuo*. Chromatography (silica gel, 5%(2N ammonia in methanol)/DCM) of the residue afforded about 6.9g (96%) of the title compound. EIS-MS: 220 (M+1).

Step 3: To a solution of material from Step 2 (4.45g, 18.9 mmol) in 120 mL dioxane was added lithium hydroxide monohydrate (1.02g, 22.7 mmol) in 65 mL water in portions keeping the temperature below 30°C. After about 16 hours, the mixture was concentrated *in vacuo* to afford about 8.12g of the final compound. EIS-MS: 206 (M+1).

Preparation 15C

1,1-Dimethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester



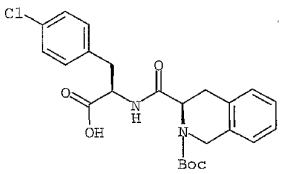
To a solution of the triflate salt of 1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (1.5 g, 3.76 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (20 mL) and CH_2Cl_2 (2 mL) at 0°C was added a solution of (trimethylsilyl)diazomethane (2.0 M in hexane, 3.7 mL, 2.0 eq.). The resulting mixture was warmed to r.t. and stirred overnight, and then the solution was concentrated. Purification by flash chromatography (125 g SiO_2 linear gradient, 40 mL/min, 1:1 EtOAc/hexane for 33 minutes) afforded about 900 mg of the final compound (96%). LRMS (electrospray): 250.2 (M+1).

"B Domain" and "C Domain" Combination

Preparation 1BC

3-[2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

(N-Boc-D-Tic-4-Cl-D-phe-OH)



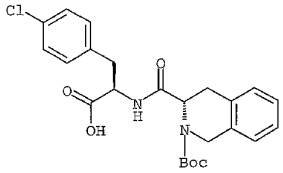
Step 1: The HCl salt of H-D-p-Cl-Phe-OMe (35.8g, 129mmol) was dissolved in water (200mL). Ethyl acetate (200mL) was added followed by addition of a saturated sodium bicarbonate solution. The mixture was stirred for about 5 minutes, and then the organic layer was separated, washed with water (200mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration of the mixture under reduced pressure produces a white solid (32.2 g). The solid was then dissolved in methylene chloride (200mL), D-Boc-Tic (35.8g, 129mmol) and 4-dimethylaminopyridine (75mg). The mixture was cooled to 0°C and EDC (24.7g, 129mmol) was added in two portions. After stirring for about 20 minutes, the ice bath was removed and the solution was allowed to warm to r.t. The solution was stirred for about 4 hours and then diluted with water (400mL). The organic layer was washed with water (3x), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a clear oil (70g). Column chromatography (35% ethyl acetate/heptane) afforded about 55.6g of the intermediate Boc-D-p-Cl-Phe-OMe (85%).

^{1}H NMR(DMSO) (Two rotomers observed) δ8.26(d, 1H), 8.19(d, 0.5 H), 7.24(d, 2H), 7.00-7.19(m, 8H), 4.68(m, 0.5H), 4.20-4.60(m, 4.5H), 3.58(s, 3H), 3.51(s, 1.5H), 2.77-3.10(m, 6H), 1.42(s, 3H), 1.21(s, 9H). MS(ES) 473.0(M^+), 471.1(M^-).

Step 2: The compound of Step 1 (54.3g, 114mmol) was dissolved in methanol (170mL). The solution was cooled to 0^0C with an ice bath and 1N NaOH (290mL) is added dropwise. After vigorous stirring for about 20 minutes, the mixture was warmed to about 25^0C. The solution was concentrated under reduced pressure to give yellow oil. The oil was dissolved in water (200mL) and the pH is adjusted to about 1. Ethyl acetate (200mL) was added, and the organic layer was separated and dried over magnesium sulfate. Concentration of the organics produced about 46.3g of the final compound.
^{1}H NMR(DMSO) (Two rotomers observed) δ7.98(d, 1H), 7.82(d, 0.5 H), 6.90-7.41(m, 16H), 4.20-4.70(m, 8.5H), 2.60- 3.20(m, 8.5H), 1.32-1.41(m, 19H). MS(ES) 459.1 m/z(M^+), 457.1(M^-).

Preparation 2BC

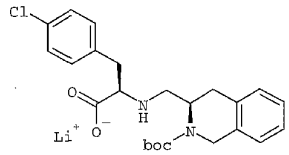
Boc-L-Tic-4-Cl-D-phe-OH



The above compound was prepared using N-Boc-Tic-OH as described in Preparation 1BC.
^{1}H NMR(DMSO) (Two rotomers observed) δ7.98(d, 1H), 7.72(d, 0.5 H), 6.90-7.41(m, 16H), 4.0-4.70(m, 8.5H), 2.60- 3.20(m, 8.5H), 1.32-1.41(m, 19H). MS (ES) 459.1 m/z(M^+), 457.1(M^-).

Preparation 3BC

Lithium; 2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-amino]-3-(4-chloro-phenyl)-propionate



Step A: 3-(Methoxy-methyl-carbamoyl)-3,4-dihydro-1H isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To Boc-D-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline carboxylic acid (14.9 g , 53.7mmol), in THF (500 mL), was added *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (5.24 g, 53.7mmol), EDC (11.3g , 59.1mmol), HOBT (7.98g, 59.1mmol) and DIPEA (9.83ml, 56.4mmol). The mixture was stirred for about 16 hours at r.t. and under nitrogen, and then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc, washed with 1M HCl, saturated sodium bicarbonate and brine, and then dried (Na_2SO_4). After concentrating to dryness, the resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2, eluting with 1:1 EtOAc/hexane) to give about 12.3g (71%) of the ester. EIS-MS 321 [M+1]

Step B: 3-Formyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To a 0°C solution of material from Step A (1.28 g, 4.00mmol) in THF (30 mL) was slowly added 1.0 M LAH (in THF, 5.1ml, 5.1 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for another 15 minutes. To the mixture was slowly added 20 mL of 5% aqueous potassium hydrogensulfate and the mixture extracted with Et_2O (2x). The combined organic portions were washed with 1M HCl, saturated sodium bicarbonate and brine, and then dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness affording 0.78 g (75%).

EIS-MS 262 [M+1]

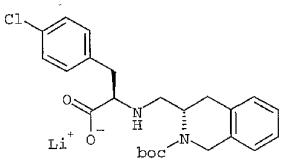
Step C: 3-{[2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To a 0°C solution of 4-Cl-D-Phe-OMe (6.27 g, 25.1 mmol) and sodium acetate (8.23g, 100.0mmol), in 850ml dry MeOH, was added material from Step B (9.8g, 37.6mmol) in 50ml MeOH. The mixture was stirred for about 15 minutes and then sodium cyanoborohydride (2.37g, 37.6mmol) was added. The cooling bath was removed and the reaction stirred for 16 hours at r.t. The mixture was concentrated to dryness and the resulting residue taken up in water and 1 ml of 1M HCl. The mixture was extracted with EtOAc, and the organics were washed with saturated sodium bicarbonate and brine, and then dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2, eluting with 2:1 hexane/EtOAc) affording about 8.62g (75%). EIS-MS 459 [M+1]

Step D: To a 12°C solution of material from Step C (1.11g, 2.42mmol) in dioxane (15ml) was added a solution of lithium hydroxide (0.10 g, 2.42mmol) in water (7.5 mL). The mixture was stirred for about 16 hours and then concentrated to dryness affording about 1.08g (100%) of the final compound. EIS-MS 445 [M+1].

Preparation 4BC

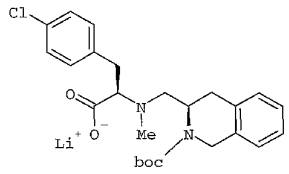
lithium; 2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-amino]-3-(4-chloro-phenyl)-propionate



The above compound was Prepared in a manner similar to the preparation 3BC above except Boc-L-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline carboxylic acid was used.

Preparation 5BC

Preparation of Lithium 2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-methyl-amino]-3-(4-chloro-phenyl)-propionate



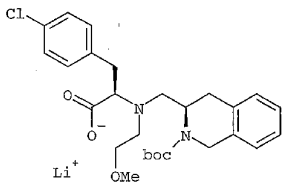
Step A: To a solution of 3-{[2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester from preparation 3BC Step C (0.60 gm, 1.31 mmol) in anhydrous methanol, was added sodium acetate (0.54 gm, 6.54 mmol). The solution was brought to pH 5-6 with 3-4 drops of glacial acetic acid. Aqueous formaldehyde (37% by wt., 0.49 mL) was added. The solution was put under a nitrogen atmosphere and cooled to 0°C. After about 15 minutes, sodium cyanoborohydride (0.25 gm, 3.92 mmol) was added and rinsed into the reaction with anhydrous methanol (5 mL). The mixture was stirred at r.t. overnight, and then concentrated in vacuo and reconstituted in aqueous sodium bicarbonate and ethyl acetate. After separation of phases, the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2X), and all organics were combined, dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated to an opaque white oil (0.64 gm). Chromatography (0 to 20% ethyl acetate in hexane) gave about 0.6 g of methylated product as a clear oil (97%). MS (m/z, ES+): 473.2.

Step B: A solution of $LiOH.H_2O$ (0.05 gm, 1.27 mmol) in distilled water (4 mL) was added to a solution of the material from Step A in 1,4-dioxane (8 mL), and the reaction was cooled slightly in an ice water bath. The mixture was stirred under a nitrogen atmophere at r.t. overnight. An additional 1.5 eq. of $LiOH.H_2O$ (0.08 gm) were added as an aqueous solution (4 mL), and the mixture was stirred at r.t. over the weekend. The mixture

was concentrated, and then combined with THF and concentrated (3x) to help dry the material. The resulting foam was dried at r.t. overnight in a vacuum oven to give about 0.67 g of final compound as a white foam (114%). MS (m/z, ES+): 459.2

Preparation 6BC

lithium 2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-amino]-3-(4-chloro-phenyl)-propionate

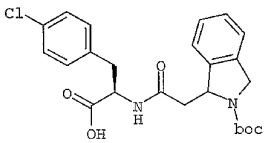


Step A: To a solution of methoxyacetaldehyde (0.15 gm, 2.03 mmol), 3-{[2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester from preparation 3BC Step C (0.31 gm, 0.68 mmol) in acetonitrile was added sodium triacetoxyborohydride (0.72 gm, 3.38 mmol). After stirring overnight under a nitrogen atmosphere at r.t., additional acetaldehyde (0.25 gm) dissolved in acetonitrile and sodium triacetoxyborohydride (0.21 gm) was added, and the mixture was stirred for about 8.5 hours. The mixture was quenched at r.t. with 5N NaOH (5 mL). The aqueous phase was separated from the organic and extracted with ethyl acetate (4x). The combined organics were washed with a brine solution, and then dried, filtered and concentrated. Chromatography (gradient of ethyl acetate in hexane, 0 to 12%) gives about 0.23g of 3-{[[2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-(2-methoxy-ethyl)-amino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow oil (70%). MS (m/z, ES+): 517.2.

Step B: To a solution of the material from Step A in 1,4-dioxane was added a solution of lithium hydroxide monohydrate (0.05 gm, 1.11 mmol) in distilled water (2 mL). The mixture was stirred overnight at r.t. and then concentrated to a white residue. Addition of THF and concentration (3x) gives the lithium carboxylate as a foam. The foam was dried overnight under vacuum to afford about 0.25g of crude solids (109%). MS (m/z, ES+): 503.3

Preparation 7BC

1-{[1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl}-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester



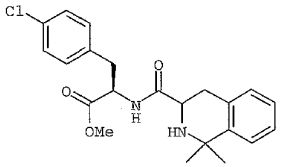
Step A: To a suspension of 4-Cl-D-Phe-OMe hydrochloride (40.4 g, 161.5 mmol) in DCM (250 mL) was added saturated aqueous sodium bicarbonate (250 mL), and the mixture was stirred at r.t. for about 1 hour. The organic portion was separated and the aqueous portion was extracted with DCM (2x). The combined organic portions were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. To the free amine, in DCM (400 mL) at 0°C, was added 1-Carboxymethyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester from preparation 2C (isomer 2, 44.8 g, 161.5 mmol), EDC (31.0 g, 161.5 mmol) and 4-DMAP (2.0 g, 16.1 mmol). The mixture was stirred at 0°C for about 30 minutes whereupon the cooling bath was removed and the mixture was stirred for another 5 hours at r.t. The mixture was then washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (200 mL) and 10% aqueous sodium bisulfate (200 mL), and then dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness to afford about 76.4 g (100%) of the ester. EIS-MS 471 [M-1]

Step B: To the ester from Step A (76.4 g, 161.5 mmol) in MeOH (760 mL) was added 1 *N* NaOH (242.0 mL, 242.0 mmol), and the mixture was heated at 50°C for 4 hours and then stirred for another 16 hours at r.t. After concentrating to dryness, the

resulting residue was taken up in 500 mL of water and washed with diethyl ether (2x). The aqueous portion was acidified to pH 2 with 10% aqueous sodium bisulfate and extracted with EtOAc (4 x 200 mL). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated to dryness. The resulting solid was suspended in hexanes, filtered, and dried to afford about 67.7 g (91%) of the final compound. EIS-MS: 457 [M-1]

Preparation 8BC

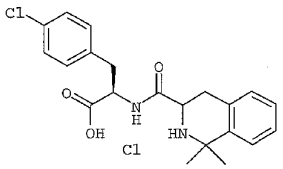
3-(4-Chloro-phenyl)-2-[(1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino]-propionic acid methyl ester



To a solution of 1,1-dimethyl Tic (240 mg, 1.17 mmol), 4-Cl-D-Phe-OMe (322 mg, 1.28 mmol), HOBT (197 mg, 1.46 mmol), and DIPEA (0.81 mL, 44.68 mmol) in DCM/DMF (1:1) was added EDC (280 mg, 1.46 mmol). The resulting mixture was stirred at r.t. overnight. The mixture was then diluted with EtOAc (100 mL), washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and brine, and then dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. Purification and separation of diastereomers by flash chromatography (35 g SiO_2, linear gradient, 40 mL/min 10-50% EtOAc/hexane for 25 minutes and 50% EtOAc/hexane for 7 minutes) afforded the final compound. LRMS (ESI+): 401.1 (M+H)

Preparation 9BC

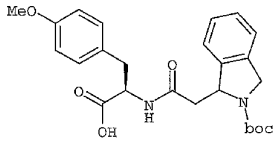
3-(4-Chloro-phenyl)-2-[(1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino]-propionic acid



To the compound from preparation 8BC (5.95 g, 14.88 mmol) in a 1:1 mixture of THF/H_2O (50 mL) was added lithium hydroxide hydrate (0.75 g, 17.87 mmol). The mixture was stirred at r.t. for about 18 hours. The mixture was then concentrated to dryness. The resulting residue was dissolved in water (50 mL), made acidic with 1N HCl (25 mL) and washed with Et_2O (100 mL). The aqueous layer was evaporated to dryness to afford about 6.18 g of the final compound (98%). LRMS(EIS+): 387 [M+1]

Preparation 10BC

1-{[1-Carboxy-2-(4-methoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl}-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

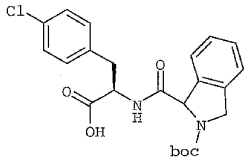


Step 1: To a solution of p-methoxy-D-Phe-OMe (1.72g, 8.23 mmol) dissolved in THF (45mL) and 1-carboxymethyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (2.51g, 9.05mmol) was added HOBT (1.22g, 9.05mmol), EDC (1.73g, 9.05mmol) and DIPEA (1.6mL, 9.05mmol). The reaction was stirred overnight at r.t. and then concentrated. The mixture was washed with 1M HCl, dilute $NaHCO_3$ and brine, and then dried with sodium sulfate. The mixture was chromatographed on silica gel eluting with 3% 2M NH_3 in $MeOH/CH_2Cl_2$ giving about 2.58g as white solids. Mass MH^+ 469

Step 2: The white solid from Step 1 (2.58g , 5.5 mmol) was dissolved in dioxane (37 mL) and lithium hydroxide hydrate (0.35g, 8.3mmol) in H_2O (19 mL) was added. The mixture was stirred for about 2.5 hours at r.t. and then concentrated. Ethyl acetate was added and the mixture was washed with 1M HCl and brine, and then concentrated to afford about 2.56 g of the final free acid. LRMS(ESI+): 455 (M+1)

Preparation 11BC

1-[1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester



Step 1: About 2.0g (7.60 mmol) of (R,S)-Boc-1,3-dihydro-2H isoindole carboxylic acid was dissolved in 100ml THF and about 2.28 g (9.12mmol) of 4-Cl-D-phe-methylester HCl, 1.25g (9.12mmol) of HOBT, 1.75g (9.12mmol) of EDC, and 1.6ml (9.12mmol) of DIEA were added. The mixture was stirred overnight at r.t., concentrated to dryness, washed with 1M HCl, dilute $NaHCO_3$ and brine, and then dried over sodium sulfate. The material was chromatographed on silica gel by eluting with ethyl acetate/hexane 1:2 to give about 1.05g of isomer 1 and about 0.82g of isomer 2, and about 1.61g mixture of isomers 1 and 2. Mass MH^+ 459

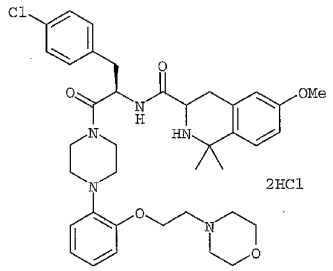
Step 2: About 0.82g (1.79 mmol) of the isomer 2 obtained in Step 1 was dissolved in 11ml of dioxane and 0.11g (2.68 mmole) of LiOH-hydrate in 5.5 ml of H_2O was added. The mixture was stirred for about 4 hours at r.t. and then concentrated to dryness. Ethyl acetate was added, and the solution was washed with 1M HCl and brine, and then concentrated to dryness affording about 0.75 g of the free acid. Mass: 445 (MH^+)

EXAMPLE

Example 1

Coupling Procedure 1

6-Methoxy-1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide dichloride



Step 1: To a 3000 mL flask containing 4-[2-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-ethyl]-morpholine (25.3 g, 0.0868 mol), Boc-D-p-Cl-Phe (28.6 g, 0.0954 mol), HOBT (13.5 g, 0.10 mol), iPr_2NEt (30.2 mL, 0.173 mol), 800 mL of CH_2Cl_2, and 200 mL of DMF was added EDC (19.1 g, 0.10 mol). After stirring overnight, the solution was concentrated to remove the CH_2Cl_2 and divided into two equal portions which were each diluted with 1000 mL of EtOAc. The organic solutions were washed with saturated sodium bicarbonate, water (2x) and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Half of the material was subjected to silica gel chromatography (0 to 5% MeOH / CH_2Cl_2) to afford a white solid. The other half was dissolved in Et_2O and precipitated by adding 1 M HCl in Et_2O. The precipitate was washed with Et_2O, transferred to a flask as a slurry in Et_2O, and concentrated to afford a white solid. The Boc protected product purified by flash chromatography was deprotected as described in Step 2 below. The Boc protected product purified by

precipitation was deprotected in a similar manner. The purity of the two batches of material were identical by HPLC (>99%). Combined yield: 38.4 g, 0.070 mol, 81%.

Step 2: To a solution of (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-piperazine-1-yl}-2-oxo-ethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (23.57 g, 41.1 mmol) in MeOH (225 mL) was added 1.0 M HCl in Et_2O. The mixture is stirred at r.t. overnight. The solid was filtered, washed with Et_2O and dried under vacuum overnight to afford 2-amino-3-(4-chloro-phenyl)-1-{4-[2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-piperazine-1-yl}-propan-1-one (19.6 g, 36 mmol, 88%).

Step 3: To a solution of compound from Step 2 (2.0 g, 3.69 mmol, 1.1 eq.), 1,1-dimethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (810 mg, 3.36 mmol, 1.0 eq.), HOBT (567 mg, 4.2 mmol, 1.25 eq.), DIPEA (2.35 mL, 13.44 mmol, 4.0 eq.), CH_2Cl_2 (20 mL), and DMF (20 mL) was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (805 mg, 4.2 mmol, 1.25 eq.). The mixture was stirred at r.t. overnight and diluted with ethyl acetate. The mixture was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine, and then dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. Purification by flash chromatography (125 g SiO_2, linear gradient, 40 mL/minute, 0 to 10% MeOH/CH_2Cl_2 over 20 minutes and 10% MeOH/CH_2Cl_2 for 13 minutes) afforded the final compound (1.68 g, 2.4 mmol, 73%) as a mixture of diastereomers. The final compound was converted to chloride salt by adding 1.0 M HCl in Et_2O. The two diastereomers were separated by reversed-phase chromatography.

Isomer-1 (667463): HRMS (electrospray) calcd for $C_{38}H_{48}N_5O_5Na$ Cl: 712.3242. Found: 712.3253.

Isomer-2: HRMS (electrospray) calcd for $C_{38}H_{48}N_5O_5Na$ Cl: 712.3242. Found: 712.3278.

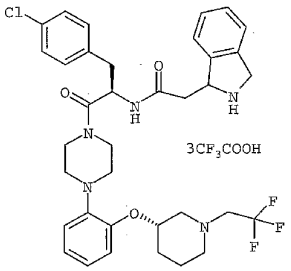
Example 2

Coupling Procedure 2

N-[1-(4-Chloro-benzyl)-2-oxo-2-(4-{2-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperidin-3-yloxy]-phenyl}-piperaz

in-1-yl)-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide

tristrifluoroacetic acid



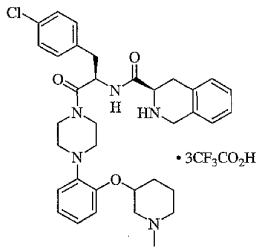
Step 1: To a solution of 208 mg (0.455mmol,1.2 eq.) 1-{[1-carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl}-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester, 0.13mL, (0.758mmol, 2.0 eq.) of DIPEA, and 173mg (0.455 mmol, 1.2 eq.) of HATU in 8 mL of DCM and 1mL of DMF was added a solution of 130mg (0.379mmol, 1.0 eq.) of 1-{2-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperidin-3-yloxy]-phenyl}-piperazine in 2 mL of DCM. The solution was stirred at r.t. for about 3 hours and then concentrated to an oil. Ethyl acetate was added and the solution was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water (4x) and brine, and then dried with sodium sulfate, filtered, and concentrated to an oil. Purification by flash chromatography eluting with 3% NH_3 (2M) in methanol/DCM afforded about 120mg of oily residue. MS: (M+1) 784

Step 2: The residue was dissolved in 1 mL of DCM, cooled with an ice bath, and 2 mL of cooled TFA/DCM (1/1) was added. The mixture was stirred for about 1 hour with an ice bath in place. The mixture was concentrated and purified as the TFA salt via reverse phase HPLC giving about 10.6 mg of the final compound (7%). HRMS (electrospray) calculated for $C_{36}H_{41}ClF_3N_5O_3$ $3C_2HF_3O_2$: 684.2928. Found: 684.2932.

Example 3

Coupling Procedure 3

[3*R*, 3(1*R*)]- 1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide tristrifluoroacetate



Step 1: 1-[2-(1-Methyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine(0.20 g, 0.73 mmol) was taken up in methylene chloride (30 mL) and treated with HOBT (0.10 g, 0.73 mmol), 3-[1-carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-3,4-dihydro-1*H*-isoquinoline-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.37 g, 0.80 mmol), and 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (0.17 g, 0.80 mmol). The mixture was stirred at r.t. for about 30 minutes. The precipitate was filtered off, and the solution was diluted with ethyl acetate (400 mL) and washed with water (60 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (60 mL) and brine (60 mL), and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was concentrated under reduced pressure, and

the resulting residue was purified via silica gel chromatography (5% methanol in ethyl acetate).

Step 2: The resulting product was dissolved in methylene chloride (5 mL), and TFA(5 mL) was added. The mixture was stirred for about 2 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure and the residue was purified via preparatory HPLC to afford the final compound (0.80 g, 10%) as a white solid.

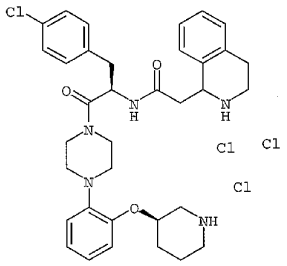
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.24-7.47 (m, 8H), 6.88-7.18 (m, 4H), 5.17-5.30 (m, 1H), 4.40-4.51 (s, 2H), 4.17-4.30 (m, 1H), 3.57-3.83 (m, 5H), 3.38-3.55 (m, 3H), 2.95-3.18 (m, 7H), 2.92 (s, 3H), 1.63-1.85 (m, 6H).

MS (ESI): m/z = 616 $[C_{35}H_{42}ClN_5O_3 + H]^+$

Example 4

Coupling Procedure 4

N-(1-(4D-chloro-benzyl)-2-oxo-2-{4-[2-R-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide trihydrochloride



Step 1: 1-[2-(1-Boc-R-piperidin-3-yloxy)-phenyl piperazine (3.91 g, 10.82 mmol, 1 eq.), HOBT (1.46 g, 10.82 mmol, 1 eq.), DIPEA (5.67 mL, 10.82 mmol, 1 eq.) and FMOC D-Cl Phe (4.57 g, 10.82 mmol) were mixed together in DCM (180 mL) and DMF (20

mL). EDC (2.08 g, 10.82 mmol, 1 eq.) was added, and the mixture was stirred at r.t. for about 16 hours. The mixture was concentrated to a yellow foam. Chromatography on silica gel gave an off white foam (6.68 g, 80%).
MS found: 765.2 M+1

Step 2: The material from Step 1 (6.62 g, 8.65 mmol) was dissolved in THF (300 mL), and TBAF (17.3 mL of 1 M solution in THF, 17.3 mmol) was added at 0°C while stirring. The mixture was stirred for about an hour and concentrated to a thick oil. The material was dissolved in ethyl acetate (200 mL) and washed with water (2X200 mL). The organic fraction was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Silica gel chromatography gave 2-amino-3D-(4-chloro-phenyl)-1-{4-[2R-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazine-1-yl}-propan-1-one (4.5 g, 97%) as a yellow foam.
MS found 543.2 M+1

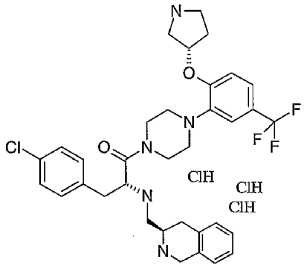
Step 3: To a solution of the compound from Step 2 (130 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.), lithium salt of 1-carbomethyl-3,4-dihydro-1*H*-isoquinoline-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester (75 mg, 0.25 mmol, 1.2 eq.), HOBT (38 mg, 0.25 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (0.11 mL, 0.63 mmol, 3.0 eq.), CH_2Cl_2 (4 mL) and DMF (2 mL) was added EDC (48 mg, 0.25 mmol, 1.2 eq.). The mixture was stirred at r.t. overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine, and then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (10 g SiO_2, linear gradient, 40 mL/minute, 0 to 10% MeOH/CH_2Cl_2 over 25 minutes and 10% MeOH/CH_2Cl_2 for 7 minutes) afforded boc-protected title compound (168 mg, 0.2 mmol, 98%).

Step 4: To a solution of boc-protected title compound (155 mg, 0.19 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added TFA (2 mL) and DMS (0.25 mL). The mixture was stirred at r.t. for about 2 hours. The mixture was concentrated and purified using SCX (10 g) ion-exchange chromatography to afford final compound (121 mg, 0.16 mmol, 88%), which was converted to chloride salt by adding 1.0 M HCl in Et_2O.
HRMS (electrospray) calculated for $C_{35}H_{43}N_5O_3Cl$: 616.3054. Found: 616.3073.

Example 5

Coupling Procedure 5

3-D-(4-chloro-phenyl)-1-{4-[5-trifluoromethyl-2-S-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}2-D-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-ylmethyl)-amino]-propan-1-one 3HCl salt



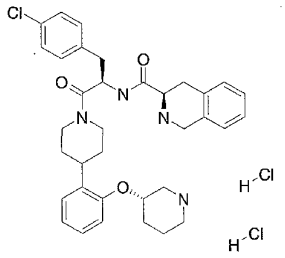
Step 1: To a solution of lithium; 2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-amino]-3-(4-chloro-phenyl)-propionate(359 mg, 0.79 mmol, 1.2 eq), 3-(2-piperazin-1-yl-trifluoromethyl-phenoxy)-S-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (275 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq.), DIPEA (0.576 mL, 3.3 mmol, 5 eq.), CH_2Cl_2 (18 mL), HOBT (107 mg, 0.79 mmol, 1.2 eq.), and DMF (2 mL), was added EDC (151 mg, 0.79 mmol, 1.2 eq.). The solution was stirred at r.t. for about 16 hours and then was concentrated to an oil.

Step 2: The residue was taken up in DCM/TFA 1/1 (10 mL) and stirred at r.t. for about 16 hours. The mixture was concentrated and free based via SCX ion exchange chromatography. The product containing fractions was concentrated to give an oily residue. Chromatography on silica gel followed by addition of excess HCl in diethyl ether gave the final compound (395 mg, 84%) as an off white solid. MS found 643.3

Example 6

Coupling Procedure 6

1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-D-carboxylic acid (1-D-(4-chloro-benzyl)2-oxo-2-S-{4-[2-NH-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperadin-1-yl}-ethyl)-amide 2HCl salt



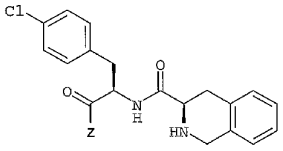
Step 1: To a solution of 3-[1-carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-3,4-dihydro-1*H*-isoquinoline-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester (693 mg, 1.51 mmol, 1.1 eq.), 2,2,2-trifluoro-1-[3-(2-S-piperidin-4-yl-phenoxy)-piperidin-1-yl]-ethanone (489 mg, 1.37 mmol, 1.0 eq.), DIPEA (0.79 mL, 4.52 mmol, 3.3 eq.) and CH_2Cl_2 (10 mL) was added HATU (574 mg, 1.51 mmol, 1.1 eq.). The solution was stirred at r.t. for about 16 hours and concentrated to an oil. Purification by flash chromatography afforded an oily residue.

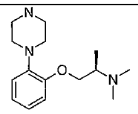
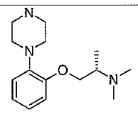
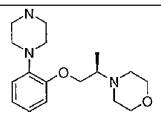
Step 2: The residue was taken up in 7 N NH_3/MeOH (15 mL) and stirred at r.t. for about 12 hours. The mixture was concentrated, and the residue was dissolved in TFA/DCM (1/1) 15 mL) and stirred at r.t. for about 12 hours. The residue was freebased via SCX ion exchange chromatography. The product containing fractions was concentrated to give an oily residue. Chromatography on silica gel followed by addition of excess HCl in diethyl ether gave the final compound (358 mg, 53%) as an off white solid.

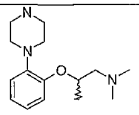
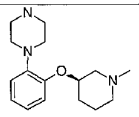
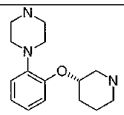
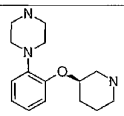
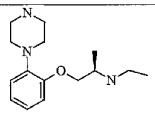
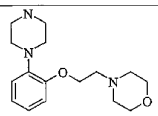
MS found 601.1

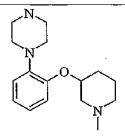
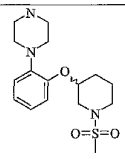
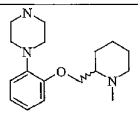
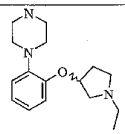
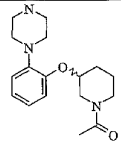
Examples 7-48

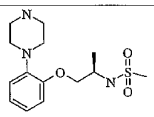
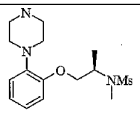
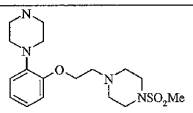
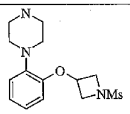
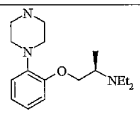
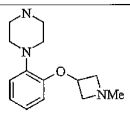
The Examples 7-48 are prepared from an appropriate A domain piperazine by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedures 1-6 (Examples 1-6).

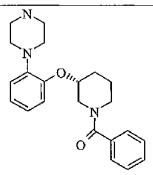
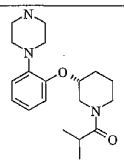
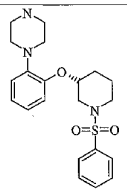
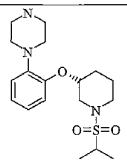


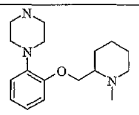
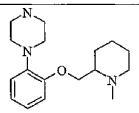
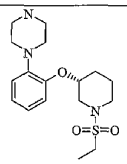
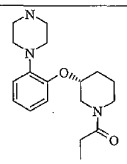
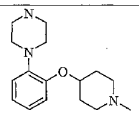
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
7		2	604.3 (M+H)
8		2	604.3 (M+H)
9		2	646.3 (M+H)

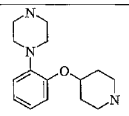
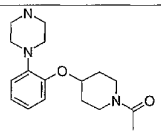
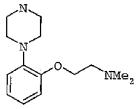
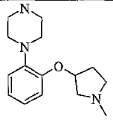
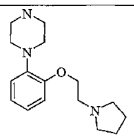
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
10		2	604.3 (M+H)
11		2	616.3 M+H)
12		5	602.3 (M+H)
13		5	602.3 (M+H)
14		1	604.3 (M+H)
15		2	632.0 (M+H)

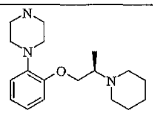
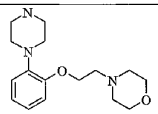
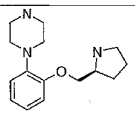
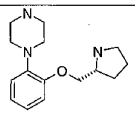
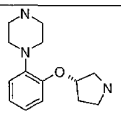
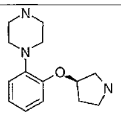
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
16		3	616.0 (M+H)
17		2	680.0 (M+H)
18		2	630.0 (M+H)
19		2	616.0 (M+H)
20		2	644.0 (M+H)

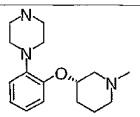
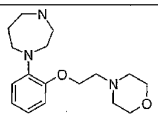
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
21		2	655.0 (M+H)
22		2	668.0 (M+H)
23		2	709.0 (M+H)
24		2	652.0 (M+H)
25		2	632.0 (M+H)
26		2	588.0 (M+H)

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
27		2	706.0 (M+H)
28		2	672.0 (M+H)
29		2	742.0 (M+H)
30		2	708.0 (M+H)

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
31		2	630.0 (M+H)
32		2	630.0 (M+H)
33		2	694.0 (M+H)
34		2	658.0 (M+H)
35		2	616.0 (M+H)

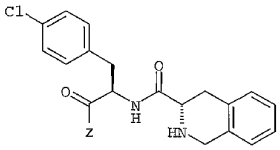
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
36		5	602.0 (M+H)
37		2	644.0 (M+H)
38		2	590.3 (M+H)
39		2	602.0 (M+H)
40		2	617.0 (M+H)

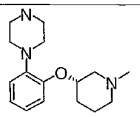
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
41		2	644.0 (M+H)
42		2	630.3 (M+H)
43		2	602.3 (M+H)
44		2	602.3 (M+H)
45		5	588.3 (M+H)
46		5	588.3 (M+H)

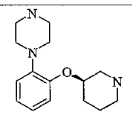
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
47		2	616.3 (M+H)
48		2	646.3 (M+H)

Examples 49-50

The compounds of Examples 49-50 are prepared from an appropriate A domain piperazine by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedures 1-6 (Examples 1-6).

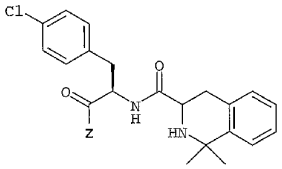


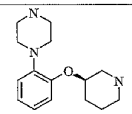
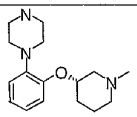
Example	Z	Coupling Procedure	MS (M+H)
49		1	616.3

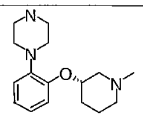
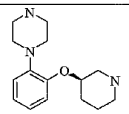
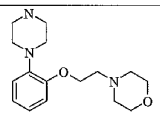
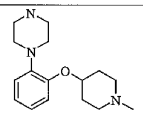
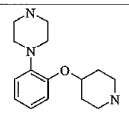
Example	Z	Coupling Procedure	MS (M+H)
50		4	602.3

Examples 51-57

Examples 51-57 are prepared from an appropriate A domain piperazine by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedures 1-6 (Examples 1-6).

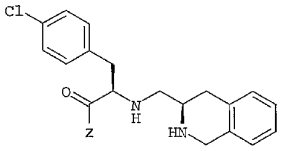


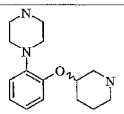
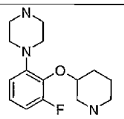
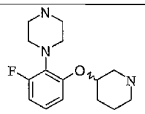
Example	Z	Coupling Procedure	MS (M+H)
51		5	630.3
52		2	644.3

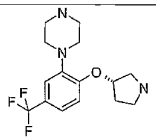
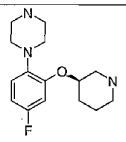
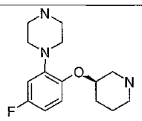
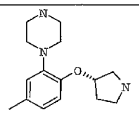
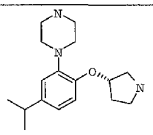
Example	Z	Coupling Procedure	MS (M+H)
53		2	644.3
54		5	630.3
55		5	682.3
56		2	643.3
57		5	630.3

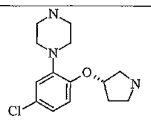
Examples 58-66

Examples 58-66 are prepared from an appropriate A domain piperazine by following by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedure 5 (Example 5).



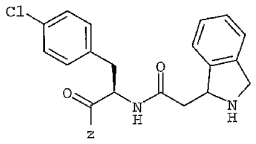
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
58		5	588.3 (M+H)
59		5	606.3 (M+H)
60		5	606.3 (M+H)

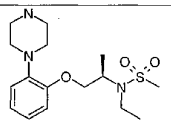
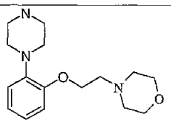
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
61		5	642.3 (M+H)
62		5	606.3 (M+H)
63		5	606.3 (M+H)
64		5	588.3 (M+H)
65		5	616.3 (M+H)

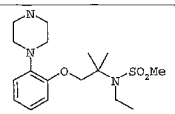
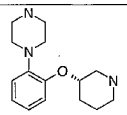
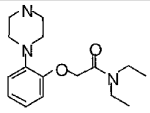
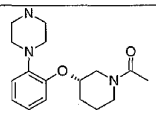
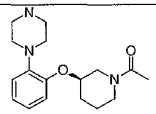
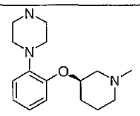
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
66		5	608.3 (M+H)

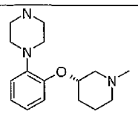
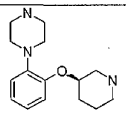
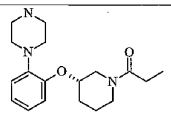
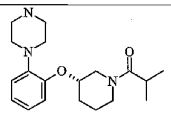
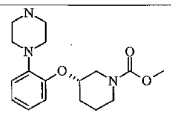
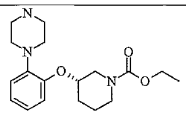
Examples 67-85

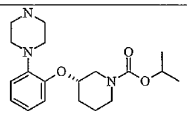
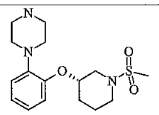
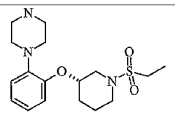
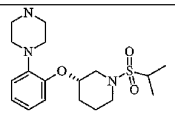
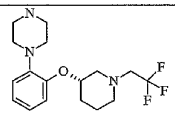
Examples 67-85 are prepared from an appropriate A domain piperazine by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedures 1-6 (Examples 1-6).



Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
67		1	682.3 (M+H)
68		1	633.0 (M+H)

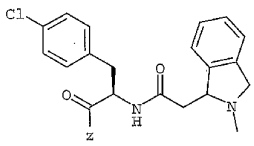
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
69		1	696.3 (M+H)
70		5	602.4 (M+H)
71		2	632.2 (M+H)
72		2	644.3 (M+H)
73		2	644.3 (M+H)
74		2	308.7 (M+2H)/2

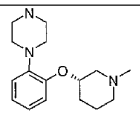
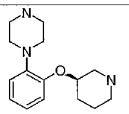
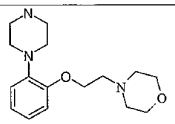
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
75		1	638.3 (M+H)
76		4	602.3 (M+H)
77		2	658.5 (M+H)
78		2	672.4 (M+H)
79		2	660.3 (M+H)
80		2	674.3 (M+H)

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
81		2	688.3 (M+H)
82		2	680.3 (M+H)
83		2	694.3 (M+H)
84		2	708.3 (M+H)
85		2	684.3 (M+H)

Examples 86-88

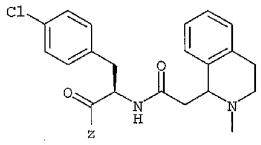
Examples 86-88 are prepared from an appropriate A domain piperazine by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedures 1-6 (Examples 1-6).

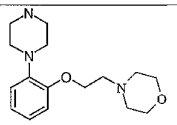
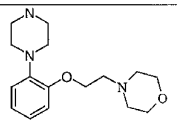


Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
86		1	630.3 (M+H)
87		4	616.3 (M+H)
88		1	646.4 (M+H)

Examples 89-90

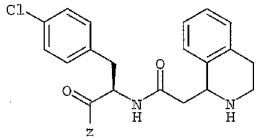
Examples 89-90 are prepared from an appropriate A domain piperazine by following a substantially similar procedure as described in Coupling Procedure 1 (Example 1).

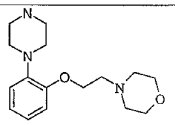
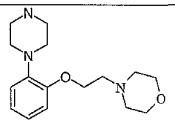
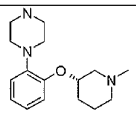
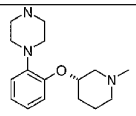


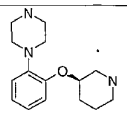
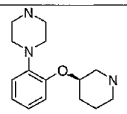
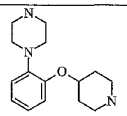
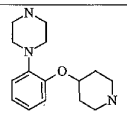
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
89		1	660 (M+H)
90		1	660 (M+H)

Examples 91-98

Examples 91-98 are prepared from an appropriate A domain piperazine by a substantially similar procedure as described in Coupling Procedures 1-6 (Examples 1-6).

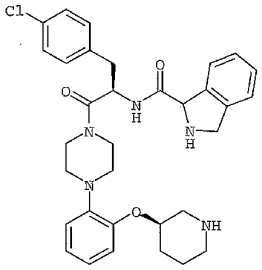


Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
91		1	646.4 (M+H)
92		1	646.4 (M+H)
93		1	652.3 (M+H)
94		1	630.3 (M+H)

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
95		4	616.3 (M+H)
96		4	616.3 (M+H)
97		5	616.2
98		5	616.2

Examples 99

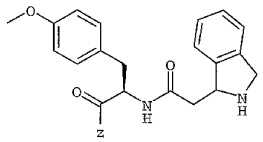
Example 99 is prepared from an appropriately substituted A domain piperazine by following a substantially similar coupling procedure as described in Coupling Procedure 5 (Example 5).

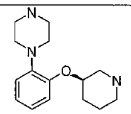
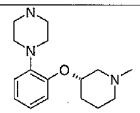


Found HRMS (electrospray): 588.2763 (M+H)

Examples 100-101

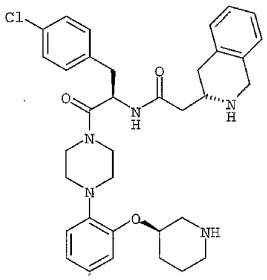
Examples 101-102 are prepared from an appropriately substituted A domain piperazine by following a substantially similar coupling procedure as described in Coupling Procedures 1-6 (Examples 1-6).



Example	Z	Coupling Procedure	Found HRMS (electrospray)
100		5	598.3412 (M+H)
101		2	612.3570(M+H)

Example 102

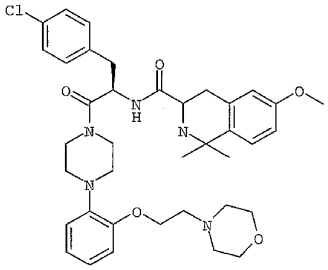
Example 103 is prepared from an appropriately substituted A domain piperazine by following a substantially similar coupling procedure as described in Coupling Procedure 5 (Example 5).



Found HRMS (electrospray): 616.3037 (M+H)

Example 103

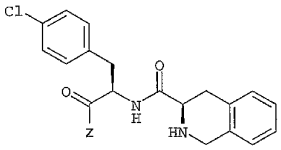
Example 103 is prepared from an appropriately substituted A domain piperazine by following substantially similar coupling procedure as described in Coupling Procedure 1 (Example 1).

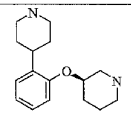
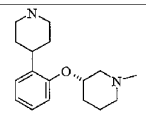
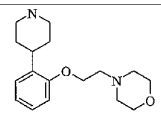


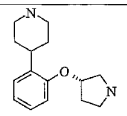
Found HRMS (electrospray): 588.3253 (M+H)

Examples 104-107

Examples 104-107 are prepared from an appropriately substituted A domain piperidine by following a substantially similar coupling procedure as described in Coupling Procedures 1-6 (Examples 1-6).

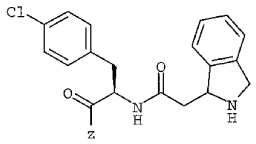


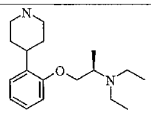
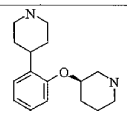
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
104		6	601.3 (M+H)
105		2	615.3 (M+H)
106		2	631.3 (M+H)

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
107		6	587.3 (M+H)

Examples 108-109

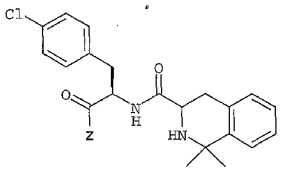
Examples 108-109 are prepared from an appropriately substituted A domain piperidine by following a substantially similar coupling procedure as described in Coupling Procedures 1-6 (Examples 1-6).

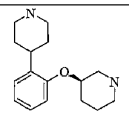
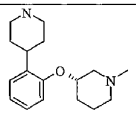


Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
108		2	631.3 (M+H)
109		6	601.2 (M+H)

Examples 110-111

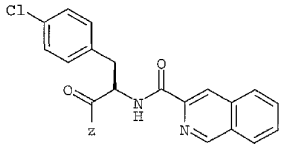
Examples 110-111 are prepared from an appropriately substituted A domain piperidine by following a substantially similar coupling procedure as described in Coupling Procedures 1-6 (Examples 1-6).

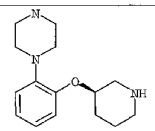
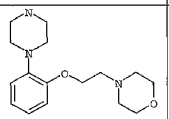
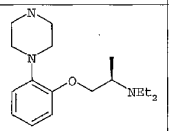


Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
110		6	629.3 (M+H)
111		2	643.2 (M+H)

Examples 112-115

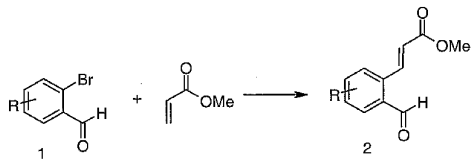
The compounds of Examples 112-115 are prepared from an appropriately substituted A domain piperazine by following a substantially similar coupling procedure as described in Coupling Procedures 1-5.



Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
112		4	598.3 (M+H)
113		1	628.6 (M+H)
114		2	628.1 (M+H)

Preparation of Novel C-Domain Pieces

Heck Coupling:



1a R=H
1b R= 5-OMe
1c R= 4,5-OMe
1d R= 5-NO_2

2a R=H
2b R= 5-OMe
2c R= 4,5-OMe
2d R= 5-NO_2

Preparation PP1

Synthesis of Compound (2a) by a Heck Coupling of 2-bromobenzaldehyde (1a) with methyl acrylate ($Pd(OAc)_2/PPh_3$ as the catalyst): A mixture of 2-bromobenzaldehye (1a) (24.5 g, 132 mmol), methyl acrylate (17.9 mL, 199 mmol), $Pd(OAc)_2$ (590 mg, 2.65 mmol, 2 mol%), PPh_3 (1.39 g, 5.30 mmol, 4 mol%) and Et_3N (46 mL, 331 mmol) was stirred at 80 °C for 15 h. Large amount of yellow solid was formed after the reaction was done. The mixture was cooled to rt, concentrated, and mixed with H_2O (200 mL). The organic solid was collected by filtration, and then applied to a plug of silica gel (25 g) (EtOAc/hexane 1:1) to give a dark yellow solid. The solid was purified by crystallization (100 mL EtOAc bottom layer, 120 mL hexane top layer) to provide 17.57 g (70%) (100 % pure by NMR) of the first crop and 5.23 g (21%) (95% by NMR) of the second crop of 2a.

Preparation PP2

Synthesis of Compound (2a) by a Heck Coupling of 2-bromobenzaldehyde (1a) with Methyl Acrylate (R=H) ($Pd(OAc)_2$/P(O-Tolyl)$_3$ as the catalyst): The compound 1a (9.998 g, 54.04 mmol) was dissolved in toluene (20 mL) at r.t. Methylacrylate (5.996 g, 69.65 mmol, 1.29 eq.), NEt_3 (15 mL), $Pd(OAc)_2$ and P(O-Tolyl)$_3$ were successively added and the mixture was stirred under reflux. After 2 hours, the reaction mixture was allowed to cool to RT. Then the precipitated yellow catalyst was removed by filtration. The catalyst was rinsed with toluene (2 X 10 mL) and the filtrates were concentrated to dryness under reduced pressure. The residual oil was dried under vacuum over the weekend to give a crude solid (11.449 g). The solid was taken-up with isopropanol (25 mL) and stirred overnight at RT. Then, the precipitate was filtered and rinsed with isopropanol (5 mL). The wet cake (8.240 g) was dried overnight at RT affording the highly pure 2-carboxaldehyde-methyl-cinnamate with 74% yield (7.627 g, 40.1 mmol).

Preparation PP3

Heck Coupling of 1b and methyl acrylate to form 2b (R = 5-OMe): A mixture of 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde (1b) (4.5 g, 20.9 mmol, Aldrich), methyl acrylate (2.7 g, 1.5 eq, 2.83 mL), Et_3N (7.4 g, 3.5 eq, 10.2 mL), $Pd(OAc)_2$ (93 mg, 0.02 eq), and P(O-Tol)$_3$ was stirred and heated to 80°C over 2-3 days. The reaction mixture was cooled to r.t., partitioned between EtOAc (50 mL) and brine (50 mL). The aqueous was extracted with EtOAc (2x50 mL). The combined organic was washed with brine (1x50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated to yield a yellow brown oil (5.01 g, 109 %). This crude oil was purified in a hot solvent Hex / EtOAc (80 mL/ 15 mL) to yield 2b as a pale yellow solid (3.5 g, 76 %).

Preparation PP4

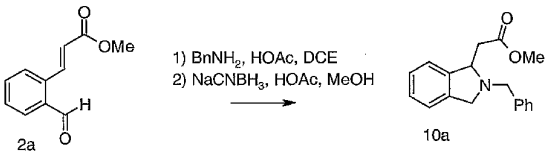
Heck Coupling of 1c and Methyl Acrylate to Form 2c (R = 4,5-OMe): To a solution of 1c (906 mg, 3.70 mmol) in toluene (2 mL) was added $Pd(OAc)_2$ (17 mg, 0.074 mmol, 2 mol%), P(O-Tolyl)$_3$ (45 mg, 0.148 mmol, 4 mol%), methyl acrylate (0.5 mL, 5.55 mmol) and Et_3N (1.5 mL, 11.1 mmol). The mixture was stirred at 80 °C for 21 h, cooled to rt, and mixed with H_2O (40 mL). The organic compounds were extracted with EtOAc (50 mL), washed with brine (40 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography to provide 466 mg (47%) of recovered 1c followed by 450 mg (49%) of 2c (4,5-Ome).

Preparation PP5

Heck Coupling of 1d and Methyl Acrylate to Form 2d (R = 5-NO_2): The procedure is same as that of 2c, yielding 82% of 2d after purification.

Preparation PP6

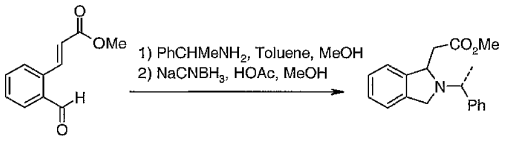
Reductive Amination



Reductive amination of (2a) with benzyl amine to form isoindoline (10a). To a solution of 2a (11.27 g, 59.2 mmol) in $ClCH_2CH_2Cl$ (60 mL) was added $BnNH_2$ (6.47 mL, 59.2 mmol), followed by HOAc (5.1 mL, 89 mmol). The mixture was stirred at rt for 1 h. $NaCNBH_3$ (5.58 g, 88.8 mmol) and MeOH (30 mL) were then added to the above solution. The resulting mixture was stirred at rt for another 2 h and quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (150 mL). The mixture was extracted with EtOAc (2 × 100 mL) and the combined

organic layers were washed with brine (150 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated to provide 15.3 g of crude product of 10a which was carried out for the next hydrogenolysis reaction.

Preparation PP7

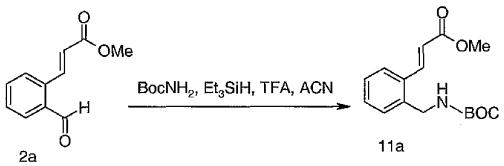


2a 10b

One-pot process from 2-carboxaldehyde-methyl-cinnamate to target cyclized isoindoline product using $NaBH_3CN$. 2-carboxaldehyde-methyl-cinnamate 2a (3.254 g, 17.1 mmol) was dissolved in a 1:1 MeOH: $PhCH_3$ mixture (20 mL) at RT. R-(+)-phenethylamine (2.073 g, 17.1 mmol) was added and the solution was heated under reflux for 2 hours. HPLC in process control indicated that the imine formation was completed. Then, AcOH (2.055 g, 34.2 mmol) and $NaBH_3CN$ (2.15 g, 34.2 mmol) were successively added at RT, the reaction mixture being cooled with a water-bath. The reaction mixture was post-agitated overnight. Water (10 mL), MeOH (20 mL) and 37% HCl (2.8 mL) were successively added and the organic layer was extracted. The aqueous layer was washed with $PhCH_3$ (10 mL). Then, the aqueous layer was made basic with 5N NaOH (20 mL) and MeOH was concentrated to partly remove MeOH. Extraction with EtOAc (2X 25 mL) was performed. The combined organic layers were dried over MgSO4, filtered and rinsed with EtOAc (10 mL). The filtrates were concentrated under reduced pressure and the residual oil was dried under vacuum overnight at RT to afford the target cyclized isoindoline product 10b with 92% yield (4.642 g, 15.7 mmol). HPLC % area indicated that the 2 diastereomers were produced in a 55:45 ratio. ^1H NMR confirmed this result by integration of the methyl group of the phenethyl substituent.

Note: The Heck or Heck-type coupling was performed in toluene with a slight excess of methylacrylate which was removed by distillation before the MeOH and the R-(+)-phenethylamine addition.

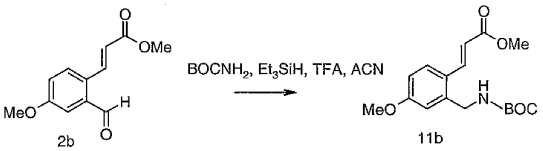
Preparation PP8



2a 11a

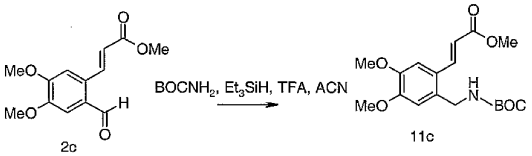
Reductive amination of (2a) with *t*-butyl carbamate to form (11a): To a solution of aldehyde 2a (238 mg, 1.25 mmol) in CH_3CN (8 mL) was added *t*-butyl carbamate (439 mg, 3.75 mmol), followed by triethylsilane (0.6 mL, 3.75 mmol) and TFA (0.19 mL, 2.5 mmol). The mixture was stirred at rt overnight, quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (20 mL) and extracted with EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc 3:1) to provide 317 mg (87%) of 11a.

Preparation PP9



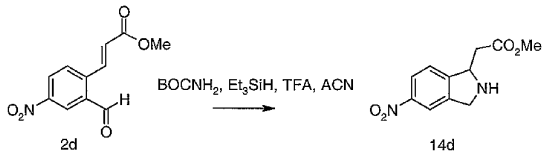
Reductive amination of 2b with *t*-butyl carbamate to form 11b: A mixture of aldehyde 2b (600 mg, 2.72 mmol) Et_3SiH (955 mg, 3 eq, 1.31 mL), TFA (620 mg, 2 eq, 420 uL), t-butyl carbamate (980 mg, 3 eq) in acetonitrile (15 mL) was stirred at room temperature over 2 days. Removed the solvent on a Rotary evaporator and purified the crude residue on a flash column (100 g SiO_2, 7:1 → 6:1 Hex / EtOAc). Collected 307 mg good desired product 11b (35 %); 195 mg product contaminated with aldehyde SM (22 %).

Preparation PP10



Reductive amination of (2c) with *t*-butyl carbamate to form (11c): To a solution of aldehyde 2c (411 mg, 1.64 mmol) in CH_3CN (10 mL) was added *t*-butyl carbamate (580 mg, 4.93mmol), followed by triethylsilane (0.8 mL, 4.93 mmol) and TFA (0.25 mL, 3.28mmol). The mixture was stirred at rt overnight, quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (30 mL) and extracted with EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc 3:1, hexane/EtOAc 1:1) to provide 535 mg (93%) of 11c.

Preparation PP11

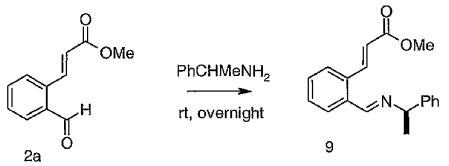


2d 14d

To a solution of 2d (1.02 g, 4.34 mg) in CH_2Cl_2/CH_3CN (1:1 24 mL) was added $BocNH_2$ (1.5 g, 13.02 mmol), Et_3SiH (2.1 mL, 13.02 mmol), and TFA (0.67 mL, 8,67 mmol). The mixture was stirred at rt for 7 h. A precipitate was formed during the reaction. The reaction mixture was quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (30 mL), and diluted with CH_2Cl_2 (40 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc 3:1, then CH_2Cl_2/EtOAc 10:1) to provide 2.08 g yellow solid which still containing $BocNH_2$. The product is not the desired Boc-carbamate 14c. LC-MS result showed that the product is the Schiff base intermediate.

To the above product (420 mg) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added Et_3SiH (1 mL) and TFA (0.4 mL). The mixture was stirred at rt for 1 h and small amount of sample was taken for NMR. NMR analysis demonstrated that the starting material was consumed and the product was 14c. TFA (0.7 mL) was then added to the above mixture and the resultant solution was stirred at rt for another 5 h and concentrated. The residue was dissolved in EtOAc (20 mL) and washed with H_2O (10 mL). The aqueous layer was basified with sat. $NaHCO_3$ (30 mL) and the organic compounds were extracted with CH_2Cl_2 (2 X 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated to provide 218 mg of the cyclized compound 14c.

Preparation PP12

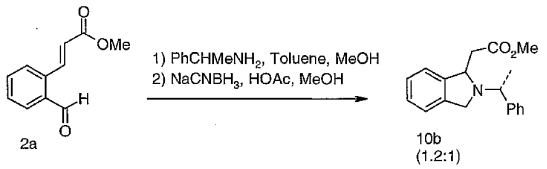


2a 9

Condensation of 2a with α-Methylbenzylamine to Form Imine 9. 2-carboxaldehyde-methyl-cinnamate 2a (0.897 g, 4.72 mmol) was dissolved in MeOH (10 mL) at RT. R-(+)-phenethylamine (0.577 g, 4.76 mmol) was added and the solution was heated under reflux for 2 hours. HPLC in process control indicated that the imine formation was completed. The solvent was stripped on a rotary evaporator and the resulting oil was dried at RT under vacuum overnight. The Schiff base 9 was obtained almost quantitatively (1.412 g, 4.81 mmol).

Preparation PP13

Michael Addition:



2a 10b (1.2:1)

The compound of α-Methyl benzylamine was applied as the auxiliary. As shown above, the one-pot reaction of aldehyde 2a and α-Methyl benzylamine gave 90% of 10b with a ratio of 1.2:1.

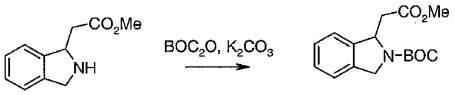
Step-wise reduction, amination, and cyclization:

Condensation of aldehyde 2a with α-methylbenzylamine in acetonitrile, methanol, methanol/toluene(1:1) or toluene afforded imine 9 in excellent yield. Reduction of the imine was initially carried out at RT with $NaCNBH_3$/HOAc. As a result, a poor ee ratio (1.2:1) was obtained, similarly to the previous described one-pot procedure. But when the reaction was carried out with $NaBH_4$/TFA at RT, the ratio was elevated to 2:1. By lowering the reaction temperature to –78°C, the ratio was increased to 5 to 6:1.

Preparation PP14

Cyclization of *t*-Butyl carbamate (11a): The *N*-Boc isoindoline methyl ester 12 was originally synthesized from 11a via deprotection of Boc with TFA, followed by basic workup, and protection with a Boc group. This procedure has been greatly improved by a one-step procedure.

Preparation PP15



In a 3 L 3-neck round bottom flask equipped with a nitrogen inlet, thermocouple and mechanical stirrer, a solution of 160 g (1.15 moles) of K_2CO_3 in 180 mL of water was stirred at rt. Solid BOC anhydride 120 g (0.55 moles) was added in one portion forming a semi-solution. To the reaction mixture, a solution of the crude amino ester starting material, 87 g (0.46 moles) in 120 mL of THF was added slowly at such a rate to keep the internal temperature below 35°C. A mild effervescence was observed. The reaction mixture was stirred for 18 hours at rt. Analysis of a reaction aliquot via NMR ($DMSO_6$) indicates the desired product. The reaction was diluted with brine and the product extracted with EtOAc.

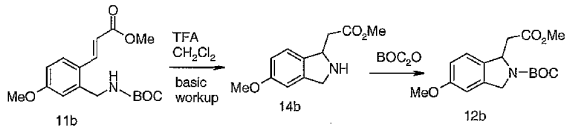
The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to yield a dark oil, 150.1 g, >100% yield. The crude material was taken on to the next step.

Preparation PP16



In a 3-L 3-neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, and reflux condenser, a solution of 150 g (approx. 0.46 moles) of crude N-BOC ester starting material in 750 mL of methanol was stirred at rt. To the solution, 750 mL of water was added and the cloudy mixture was stirred vigorously. Solid LiOH 25 g (1.03 moles) was added in small portions at such a rate to maintain the internal temperature below 45 °C. Upon completion of addition, the reaction was stirred overnight at rt becoming a dark green color. After 18 hours the reaction was concentrated to yield a thick semisolid. The crude product was dissolved in EtOAc and washed with 1 N HCl quickly, followed by two brine washes. The organic layer was dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated to yield 81 g of a dark green solid. The aqueous layers were combined and back extracted with methylene chloride, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to yield 6 g of a dark green solid. Both solids were combined to yield 87 g of desired product confirmed via NMR ($DMSO_6$).

Preparation PP17



Synthesis of 14b: Dissolved the N-boc compound 11b (200 mg, 0.62 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL). Cooled the clear light yellow solution to 0°C. Added slowly TFA (~710 mg, 10 eq, ~500 microliter) via a syringe. Removed the cooling bath and stirred the clear light brown solution at RT overnight. TLC (3:1 Hex / EtOAc, UV) confirmed a complete reaction. Removed the TFA on a rotavapor. Added EtOAc and concentrated again (twice). The crude residue was partitioned between EtOAc (10-15 mL) and a sat. $NaHCO_3$ (10-15 mL). The aqueous was extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to yield a light brown wet solid (212 mg, 138 %). NMR (CD_3OD) confirmed the desired isoindoline 14b. This crude isoindoline was used in the next protection step without purification.

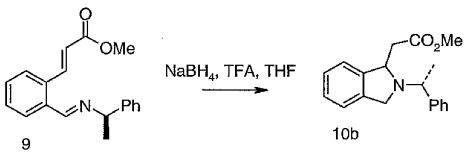
Preparation PP18

Synthesis of 12b: To a mixture of the isoindoline 14b (190 mg, 0.859 mmol), K_2CO_3 (189 mg, 1.5 eq) in a solvent 1:1 THF / H_2O (1.0 mL) at RT was added BOC_2O (210 mg, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at RT overnight. TLC (3:1 Hex / EtOAc, UV) confirmed a complete reaction. Diluted the mixture with EtOAc (15 mL), and washed with H_2O (1x20 mL). The aqueous was extracted with EtOAc (1x20 mL). The combined organic was washed with brine (1x20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated to yield a clear brown oil (340 mg, 123%). This crude oil was purified on a prep TLC plate (2x1,000 micron, solvent 2:1.5:0.5 $CHCl_3$/Hex/EtOAc) to yield 12b a clear yellow oil (190 mg, 69 %). ^1H and ^{13}C NMR ($CDCl_3$) were obtained.

Procedure PP19

Synthesis of 12d (5-NO_2) by Boc-protection. The compound was prepared by following the same procedure as described for 12b.

Preparation PP20

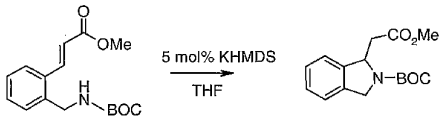


9 10b

The imine 9 (1.412 g, 4.81 mmol) was dissolved in anhydrous THF (10 mL) at RT and TFA (5 mL) was added. The black solution was then cooled to –78°C (dry ice bath) and $NaBH_4$ (0.893 g, 23.6 mmol, 5 eq.) was added in 2 portions over 5 minutes. Then, the reaction mixture was post-agitated at –78°C for 3 hours and allowed to gently warm at RT overnight. Water (20 mL), cyclohexane (10 mL) and EtOH (20 mL) were successively added and the organic layer was extracted and discarded. The aqueous layer was made basic with 5N NaOH (20 mL) and extracted two times with a 2:1 EtOAC/$PhCH_3$ mixture (30 mL).

The combined organic layers were dried over MgSO4, filtered and rinsed with EtOAc (10 mL). The filtrates were concentrated under reduced pressure and the residual oil was dried under vacuum overnight at RT to afford the target cyclized isoindoline product 10b (1.273 g, 4.31 mmol) with 91.4% yield. HPLC % area indicated that the 2 diastereomers were produced in a 84:16 ratio (de 68%). ^{1}H NMR confirmed this result by integration of the methyl group of the phenethyl substituent.

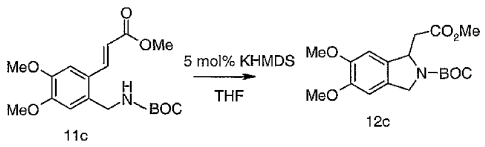
Preparation PP20



11a 12a

N-Boc methyl ester 11a (36.3 g, 0.125 mol) was dissolved in THF (250 mL), and the solution was cooled to about 0°C. A solution of potassium bis(trimethylsilyl) amide (1.24 g, 0.05 mol. eq.) was added slowly via a syringe under nitrogen atmosphere. The temperature was raised about 8 degrees during the addition. The cooling bath was removed and the solution was stirred at r.t. for 30-45 min. The clear brown solution was poured into a separation funnel containing about 100 mL of a saturated NH_4Cl. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x50 mL). The combined organic was washed with brine (1x100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, concentrated on a Rotary evaporator to a clear yellow oil (37.3 g). This crude oil was purified on a flash column (600 g SiO_2), with a gradient solvent 6:1 Hex/EtOAc (2.1 L), 5:1 Hex/EtOAc (1.2 L), 4:1 Hex/EtOAc (1.5 L) to yield 12a as a clean yellow oil (34.5 g, 95 %).

Preparation PP21

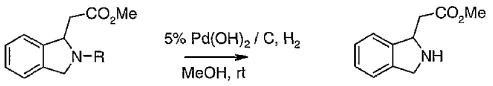


11c 12c

To a solution of 11c (535 mg, 1.52 mmol) in THF (10 mL) was added KHMDS (0.5 M in toluene, 0.1 mL, 0.05 mmol, 2 mol%). The mixture was stirred at r.t. for 20 min, quenched with sat. NH_4Cl solution (20 mL), and diluted with EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine (20 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was filtered through a plug of silica gel (EtOAc/CH_2Cl_2 1:10) to give 530 mg (99%) of 12c as an off white solid.

Preparation PP22

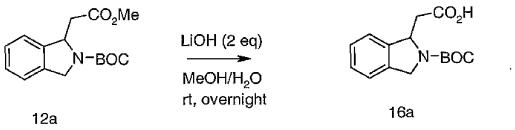
Deprotections:



10a 14a

Hydrogenolysis of 10a (R = Bn) to Form (14a): To a solution of crude 10a (15.3 g, 54.4 mmol) in MeOH (100 mL) was added $Pd(OH)_2/C$ (Pearlman's catalyst, 1.02 g, 6 mol%) in a par-shaker bottle. The suspension was shaken under 30 psi H_2 pressure overnight in the par-shaker, and filtered through a plug of celite. The filtrate was concentrated to provide 10.1 g of crude 14a as brown oil. (The procedure is same for the methyl benzylamine isoindoline substrate 10b).

Preparation PP23



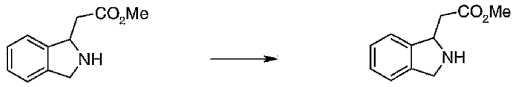
12a 16a

In a typical reaction a mixture of the isoindoline ester 12a (92 mg, 0.316 mmol) in 1:1 MeOH/H_2O (2 ml) was treated with LiOH (15 mg, 2 eq) at RT overnight. Diluted the mixture with CH_2Cl_2 (5 ml) and water (5 ml). Adjusted the pH of the reaction mixture to 1-3 with a 10% $NaHSO_4$ solution. Separated the layers. The aqueous was extracted with CH_2Cl_2 (1 x 10 ml). The combined organic was dried over Na_2SO_4, filtered, concentrated to yield 16a as a pale yellow foam (76 mg, 87 %). NMR ($CDCl_3$) showed a clean desired acid product.

It is noted that he reaction time must be more than 6 hours. The crude foam can be purified by slurry in warm hexane and then filter to yield a tan solid. Hydrolysis using KOH (2-5 eq) in 1:1 MeOH/H_2O overnight would give the same result.

Preparation PP24

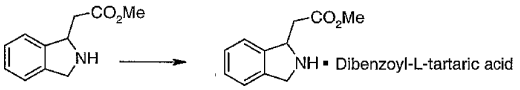
Resolution:



Purification of Partially Resolved Isoindoline-caboxylic acid methyl ester: A solution of the crude material (97.62g) isoindolinecaboxylic acid methyl ester in CH_2Cl_2 (350 mL) was extracted with 1M HCl (400 mL, 200 mL). The combined aqueous portions were washed with CH_2Cl_2 (4 X 250 mL) and then made basic with K_2CO_3 solution (85 g in 150

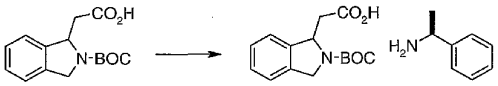
mL of water). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (6 X 100 mL) and the combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated to give partially resolved Isoindolinecaboxylic acid methyl ester as an oil (33.2 g). 60% ee by chiral CE.

Preparation PP25



Resolution of Partially Resolved Isoindoline-caboxylic acid methyl ester: A solution of partially resolved isoindoline-caboxylic acid methyl ester (33.24 g, 0.174 mol) in EtOH (130 mL) was treated slowly with a solution of dibenzoyl-L-tartaric acid (56.06 g, 0.156 mol) in EtOH (200 mL). The solution was seeded with seeded with product and stirred at RT for 4 hours. Pure product was collected by filtration, washed with EtOH (30 mL) and dried to off-white crystals (60.49 g). 96.5% ee by chiral CE.

Preparation PP26

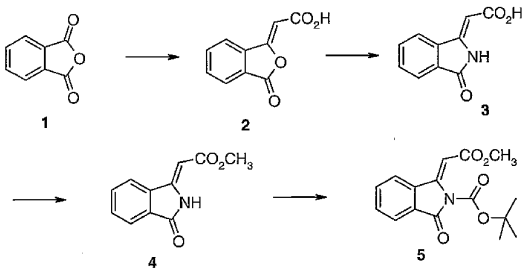


Resolution of N-BOC Isoindolinecaboxylic acid: A solution/slurry of racemic N-BOC Isoindolinecaboxylic acid (114.5 g, 0.413 mol) in EtOAc (1000 mL) was treated slowly with triethylamine (28.8 mL, 0.206 mol), followed by (S)-(-)-α-methylbenzylamine. The solution was seeded with product and stirred at RT overnight. The product was collected by filtration, washed with EtOAc (200 mL) and dried to a white powder (62.98 g). 97.6% ee by chiral CE.

Asymmetric Hydrogenation Routes

Part I: Synthesis of the Z-isomer (precursor of asymmetric hydrogenation)

Scheme P1



Preparation PP27

Z-isomer 5 was synthesized as outlined in Scheme P1. Compound 5 was shown to be a single isomer by HPLC and H-1 nmr. The double bond stereochemistry was derived from comparative NOE data using the purported E-isomer (Scheme P1). The best chiral induction was achieved using compound 8/Ferrotane/MeOH-THF. With regard to the conversion of 9 to 10, which would constitute a formal asymmetric synthesis of isoindolene 10, this has been achieved using Super hydride-BF_3.OEt_2. However, the product was a mixture of 10 and the corresponding de-BOC (deprotected) compound.

Preparation PP28

Compound 2 (scheme P1)

Phthalic anhydride (751.5g, 5.014 mole), potassium acetate (498g, 5.014 mole) and acetic anhydride (1L) were stirred together under nitrogen. The mixture was slowly warmed to 145-150^{0}C and stirred for 10 minutes, then at 140^{0}C for 20 minutes. The mixture was allowed to slowly cool to 80^{0}C over 1 hour. Three volumes of water were added causing precipitation of a solid. After filtration, the filtered solid was washed with warm water and pulled as dry as possible for 30 minutes. The solid was then washed with ethanol and acetone respectively. If required further purification could be achieved by slurring the solid in acetone, at room temperature, for 15 minutes, then filtration. Drying in vacuo at 50^{0}C for 20 hours gave compound 2 as an off-white solid, 470g (48%) with an NMR purity of approx. 90%.

Preparation PP29

Compound 3 (Scheme P1)

Compound 2 (470g, 2.47 mole) was added to stirred aqueous ammonia (470 ml conc. NH_3 in 4.7L water). The resultant mixture was stirred at room temperature for 1 hour then filtered. The filtered solid was washed with water. The combined aqueous filtrate and washings were carefully acidified with 6M aq. HCl (2.35L). The precipitate was removed by filtration and dried in vacuo at 50^{0}C to give compound 3 as a yellow solid, 259g (52%).

Preparation PP30

Compound 4 (Scheme P1)

Compound 3 (511g, 2.7 mole) was slurred in toluene (10 vol). Thionyl chloride (385g, 3.24 mole) was added over 10 minutes to the stirred mixture, which was then heated to reflux for 1.5 hours. H-1 NMR analysis indicated approx. 80% conversion to acid chloride). DMF (3.7ml) was added and the mixture refluxed an additional 3 hours. The resultant mixture was allowed to cool to 35^{0}C and methanol (1.27L) added at such a rate that

the reaction temperature was maintained at 30-35^{0}C. The reaction mixture was kept at this temperature a further 15 minutes then concentrated in vacuo to give compound 4 as a brown solid, 536g (quantitative).

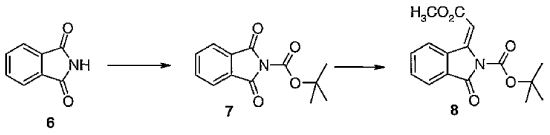
Preparation PP31

Compound 5 (Scheme P1)

Compound 4 (750g, 3.65 mole) was dissolved in acetonitrile (15L). The stirred mixture was cooled to 0-5^{0}C and DMAP (624g, 5.11 mole) added in one portion. After 10 minutes BOC anhydride (1115g, 5.11 mole) was added in one portion: there was a slight exotherm accompanied by gas evolution. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in EtOAc and washed with 10% aqueous citric acid, satd. aq. Na_2CO_3 and water respectively. After drying, concentration of the organics gave a thick syrup. This material was run through a plug of silica gel (1.5kg) eluting with 1:1 EtOAc-hexane. Compound 5 was isolated as a dark solid, 619g (55%). Careful chromatography on silica gel eluting with 20% EtOAc-hexane gave 5 as a fluffy white solid.

Scheme P2

Part II: Synthesis of the E-isomer (Precursor of asymmetric hydrogenation)



Preparation PP32

The E-isomer of Compound 8 (Scheme P2) was prepared as shown in Scheme P2.

Preparation PP33

Compound 7 (Scheme P2)

The compound 7 was prepared according to the procedure of Einhorn et al, *Synth. Commun.* 2001, 31(5), 741-748.

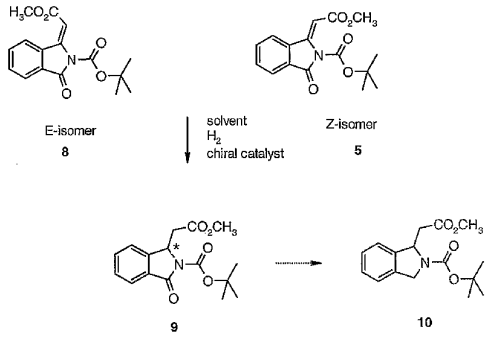
Preparation PP34

Compound 8 (Scheme P2)

Compound 7 (15.00g, 60.7 mmole) and methyl(triphenyl phosphoranylidene) acetate (41.40g, 121.3 mmole) were slurred in toluene (150ml). The mixture was stirred at reflux and monitored for reaction of 7 by GC. After 1.5 hours the reaction appears complete by GC. After cooling to room temperature, the mixture was filtered. The solid on the filter was washed with toluene until colorless. The combined filtrate / washings were concentrated in vacuo to leave a tan solid. This material was coated on silica gel and chromatographed on silica gel (1kg) eluting with 10% EtOAc-hexane. Compound 8 was isolated as a white or pale yellow powder, 5.52g (30%).

Scheme P3

Asymmetric hydrogenation:

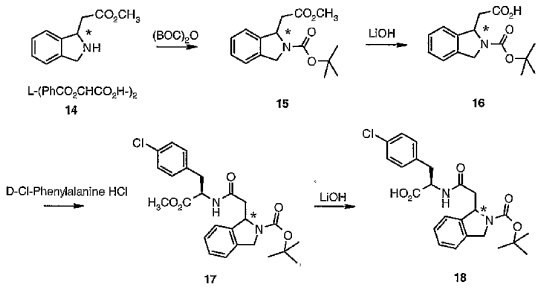


Preparation PP35

Screening of chiral hydrogenation conditions indicated that the best chiral induction was achieved using compound 8/Ferrotane/MeOH-THF. With regard to the conversion of 9 to 10, which would constitute a formal asymmetric synthesis of isoindolene 10, this has been achieved using Super hydride-BF_3.OEt_2. However, the product was a mixture of 10 and the corresponding de-BOC (deprotected) compound.

Scheme P4

Coupling of chiral isoindoline with d-4-chloro-Phenyl-alanine using tartrate salt:



Preparation PP36

Compound 15 (Scheme P4)

Tartrate salt 14 (58.00g, 100.27 mmole) was slurred in water (580ml). Solid $NaHCO_3$ (25.27g, 300.8 mmole) was carefully added BOC anhydride (22.98g, 105.28 mmole) was in one portion and the progress of the reaction monitored by reverse phase HPLC. After 1 hour additional BOC anhydride (2.18g, 10.00 mmole) was added. The reaction was complete (by HPLC) after 3 hours. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 250ml.) The combined organic extracts were washed with water (250ml) and dried ($MgSO_4$). Filtration and concentration in vacuo gave 15 as a clear light brown oil (31.33g) contaminated with a small amount of t-BuOH and BOC anhydride. This material was used directly in the next reaction.

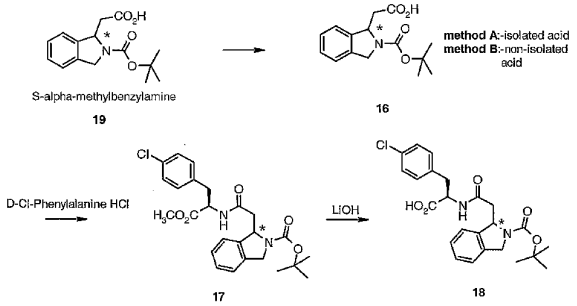
Preparation PP37

Compound 16 (Scheme P4)

Ester 15 (29.21g, 100.26 mmole) was dissolved in 3:1 THF-water (100ml). LiOH (6.00g, 250.65 mmole) was added in 1 portion to the stirred solution. After 17 hours, the mixture was stripped to dryness and the residue was dissolved in water (500ml.) EtOAc (250ml) was added and solid $NaHSO_4$ added to the stirred mixture until the pH=3. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with EtOAc (250ml.) The combined EtOAc layers were dried (MgSO4). Filtration and concentration in vacuo gave acid 16 as a light tan solid, 27.10g (97%).

Scheme P5

Rrom alpha-methyl benzylamine salt:



The chemistry used is shown in Scheme P5. Two protocols were used: method A used isolated 16, method B used a solution of 16 derived from resolved salt 19.

Preparation PP38

Compound 17 (Scheme P5, method A)

Acid 16 (24.18g, 87.2 mmole) and D-chloro-phenylalanine hydrochloride (21.81g, 87.2 mmole) were dissolved in CH_2Cl_2 (100ml) and DMF (25ml). The mixture was stirred at ambient temperature. HOBT (13.55g, 100.3 mmole) and Hunig's base (45.6ml, 33.81g, 261.6 mmole) were added. HATU (38.13g, 100.3mmole) was added in 1 portion (there was a rapid exotherm to 50^0C). The mixture was stirred for 90 minutes then diluted with EtOAc (750ml). The resulting mixture was washed with water, 5% $KHSO_4$, brine and satd. $NaHCO_3$ respectively, then dried. Filtration and concentration in vacuo gave crude 17 as a brown foam. The product was purified by chromatography on silica gel (1kg) eluting with 1:1 EtOAc-hexane. Ester 17 was isolated as a tan powder, 38.85g (94%).

Preparation PP39

Compound 17 (Scheme P5, method B)

Resolved salt 19 (96.27g, 232.5 mmole) was partitioned between water (500ml) and CH_2Cl_2 (250ml) Solid $KHSO_4$ was added portion wise until pH=2.5. Separate the organic layer and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (150ml). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$) then filtered. To this solution was added 4-chloro-D-phenylalanine (58.16g, 232.5 mmole), HOBT (34.57g, 255.8 mmole), Hunig's base (93.2ml, 69.13g, 534.9 mmole) and finally HATU (97.26g, 255.8 mmole). The resultant mixture was stirred at room temperature for 18.5 hours, and then poured onto a plug of silica gel (1kg). This was washed with 1:1 EtOAc-hexane until no more product elutes. Ester 17 was isolated as a pink foam, 101.79g (93%): contains about 1% unreacted 16.

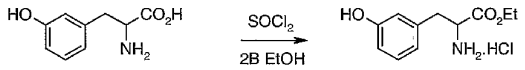
Preparation PP40

Compound 18 (Scheme P5)

Ester 17 (38.64g, 81.7 mmole) was dissolved in 3:1 THF-water (200ml). LiOH (2.15g, 89.9 mmole) was added to the mixture, which was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was then removed in vacuo and the residual solid taken up in water (600ml). This was extracted with MTBE (250ml). The aqueous layer was separated and stirred with EtOAc (250ml), and solid $KHSO_4$ was added portion wise until pH=3. The layers were separated and the aqueous extracted with EtOAc (250ml). The combined organic layers were dried over MgSO4. Filtration and concentration in vacuo gave acid 18 as a light pink foam, 38.41g (35.71g corrected for residual solvent, 95%).

Preparation PP41

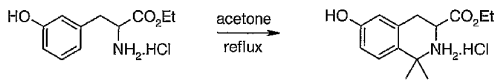
Step 1: Esterification



In a 22 L 4-neck round bottom flask equipped with a reflux condenser, thermocouple and nitrogen inlet, a slurry of 1000 g (5.4 moles) of m-tyrosine in 10 L of 2B-3 EtOH was cooled to 5 °C. To the slurry, 350 mL (12.4 moles) of thionyl chloride were added dropwise via an addition funnel at such a rate to maintain the reaction temperature below 20 °C. Upon completion of addition, the reaction was heated to reflux temperature and stirred for 18 hrs. The reaction was concentrated to one-third the volume and 8 L of MTBE were charged. The resulting thick slurry was stirred for 14 hrs in a rotary evaporator at r.t. The resulting solid was isolated on a filter pad and dried at 40 °C for 48 hrs yielding 1288 g (95%). NMR ($DMSOd_6$) indicated desired material.

Preparation PP42

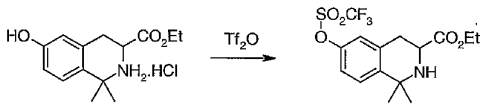
Step 2: Pictet-Spengler



In a 22 L 4 neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, and reflux condenser placed on top of a Soxhlet extractor charged with 4 °A sieves, a semi-solution of *m*-tyrosine ethyl ester hydrochloride 1288 g (5.26 moles) in 13 L of acetone was heated to reflux temperature. The condensate was filtered through the sieves to remove water. The reaction was stirred vigorously at reflux for 48 hrs. An NMR sample in $DMSOd_6$ indicated the absence of starting material. The reaction was cooled to r.t. and concentrated to yield an off-white solid, 1411 g (94%).

Preparation PP43

Step 3: Triflation

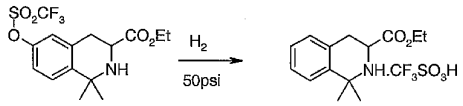


In a 22 L 4 neck round bottom flask equipped with a reflux condenser, mechanical stirrer, nitrogen inlet, and a thermocouple, 1240 g (4.35 moles) of the starting material salt in 12.4 L of methylene chloride was cooled to 4 °C. To the mixture, 1452 mL (10.4 moles) of triethylamine were added and stirred into solution. Triflic anhydride, 1472 mL (5.22 moles) was added dropwise to the reaction at such a rate to maintain the internal temperature below 10 °C. The ice bath was removed and the reaction warmed to rt. and stirred for 18 hrs. The reaction was concentrated to a oil then dissolved in 4 L of EtOAc and

concentrated again to an oil in an effort to remove excess triflic anhydride The crude residue was dissolved in 4 L of EtOAc and washed with water and saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was isolated and dried with sodium sulfate, filtered and concentrated to yield 1720 g (>100%) of a crude dark oil which was used without further purification.

Preparation PP44

Step 4: Deoxygenation



A solution of 1720 g (4.35 moles) of crude starting material in 14 L of acetone was charged to a 10 gallon stainless steel autoclave. To the solution, a slurry of 5% Pd/C in 1.2 L of toluene was added. The reaction mixture was evacuated and purged with H_2 gas at 50 psi two times. The reaction was stirred overnight at 50 °C with H_2 at 50 psi. A sample aliquot indicated no reaction had occurred. The mixture was filtered and concentrated to a thick oil and resubjected to reaction conditions. After 18 hrs, NMR of a sample aliquot indicated absence of starting material. The reaction mixture was filtered and the filtrate concentrated to yield 1581 g of an off-white solid (95%).

Preparation PP45

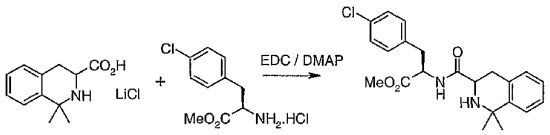
Step 5: Hydrolysis/Salt Formation



To a 2 L 3 neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, and nitrogen inlet, a mixture of 700 g (1.83 moles) of the triflate salt starting material was charged. A solution of 427 g (1.83 moles) of the starting material free base in 13.3 L of THF was added followed by 700 mL of water. The semi-solution was stirred vigorously at r.t. To the reaction flask, 43.7 g (1.83 moles) of solid LiOH were added in small portions at such a rate to maintain the internal temperature below 35 °C. The reaction was stirred for 18 hrs at r.t. and concentrated to yield a thick oil., THF (4 L) was added and the semi-solution was concentrated. This was repeated with toluene and the semi-solid was placed under house vacuum on the roto vap with stirring for 18 hrs to yield 650 g of a crude solid. The solid was reslurried in EtOAc, filtered, isolated and dried to yield 525 g (68%) of the lithium salt as an off-white solid.

Preparation PP46

Step 6: Coupling

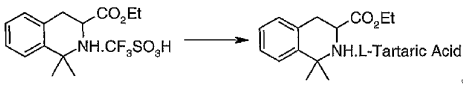


Solid *d*-chloro-phenylalanine 446 g (1.78 moles) was added to the semi-solution followed by 20 g (0.162 moles) of DMAP. The resulting mixture was stirred for 15 minutes then solid EDCI (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride)

390 g (2.03 moles) was added. The reaction mixture was heated to 80 °C and stirred for 18 hours. Thin layer chromatography (1:1 EtOAc:Hex) indicated very little starting material present. The reaction was cooled to r.t. and concentrated to yield a thick oil. The crude oil was dissolved in EtOAc and washed with water, and brine. The solution was dried with sodium sulfate, filtered and concentrated to yield a thick oil, 426 g. The crude oil was chromatographed in several lots using a Waters Prep 500 chromatography apparatus. The eluent consisted of a gradient system, 5%-80% EtOAc in heptane at a flow rate of 240 ml/min over 38 minutes. The two diasteromers were separated and isolated to yield 119.04 g for the top spot and 111.3 g for the bottom spot. Conformation of both desired diastereomers was achieved via NMR ($DMSO_6$).

Preparation PP47

Resolution of tetrahydroisoquinolinecarboxylic acid ethyl ester to prepare l-tartaric acid salt:

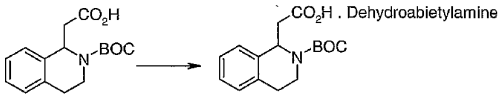


Preparation of free-base: A racemic mixture of tetrahydroisoquinolinecarboxylic acid (7.43 g) in EtOAc (60 mL) was treated with saturated $NaHCO_3$ solution (60 mL) and saturated Na_2CO_3 solution (10 mL). The mixture was agitated and the layers were separated. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the corresponding free-base as an oil (4.85 g)

Resolution: A mixture of the above free base (467 mg, 2.0 mmol), and L-tartaric acid (300 mg, 2.0 mmol) in acetone (4 mL) was stirred at r.t. overnight. The title L-tartaric acid salt was collected by filtration, washed with acetone (about 2 mL) and dried to a white powder (367 mg). 100% ee by chiral CE.

Preparation PP48

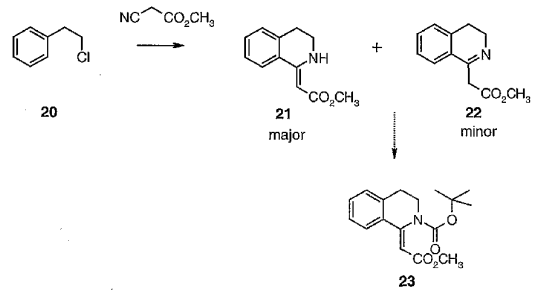
Resolution of N-BOC tetrahydroisoquinolinecarboxylic acid



2-{2-[(tert-butyl)oxycarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl}acetic acid dehydroabietylamine salt: Racemic 2-{2-[(tert-butyl)oxycarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl}acetic acid (30.15 g, 103.5 mmol) was dissolved in *i*-PA (300 mL). Dehydroabietylamine (22.11 g, 52.7 mmol of a 68 weight % mixture) was added to the solution, which was then agitated on a multi-arm shaker for 63 h. The resultant thick paste was filtered and rinsed with *i*-PA (50 mL, 25 mL). Dried in a 50 °C vacuum oven to obtain a white solid (27.73 g, 52 % ee by chiral CE analysis). The product was reslurried in *i*-PA (266 mL) and agitated on a multi-arm shaker for 23.5 h. Filtered the thick slurry and rinsed with cold *i*-PA (50 mL, 30 mL). Dried the cake in a 50 °C vacuum oven and obtained the product as a white solid (23.63 g, 40 % yield, 94 % ee by chiral CE analysis).

Scheme P6

Asymmetric Hydrogenation:



Preparation PP49

Enamine 21 (Scheme P6) was prepared as a substrate for asymmetric hydrogenation screening studies. It is formed as an approx. 10:1 mixture with imine 22. The enamine (21) may be NH-protected i.e., by a Boc protecting group. The resulting compound 23 may be subjected to asymmetric hydrogenation to afford the acetic acid or methylacetate substituted isoquinoline, which may be processed into a compound of formula I as demonstrated previously.

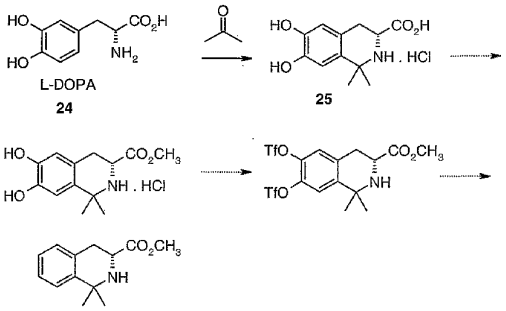
Preparation PP50

Compound 21 (Scheme P6)

Prepared as published W Sobotka et al, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 3667

Scheme P7

Synthesis of Gem-dimethyl TIC:

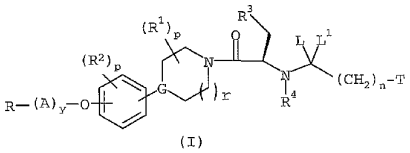


Preparation PP51

The chiral synthesis of gem-dimethyl TIC using L-Dopa as the starting material instead of tyrosine was successfully demonstrated up to the Pictet-Spengler reaction with L-DOPA and acetone. The product is a mixture of starting material 24 and product 25 (major component). The product was isolated by using common isolation procedures. An alternative isolation method is to react the mixture (24 and 25) with BOC anhydride wherein the less hindered N-H in 24 leads to preferential BOC protection of 24, allowing for ready separation of 25. Chemistry for the rest of the sequence i.e., deoxygenation reaction, has been demonstrated herein.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula I:



(I)

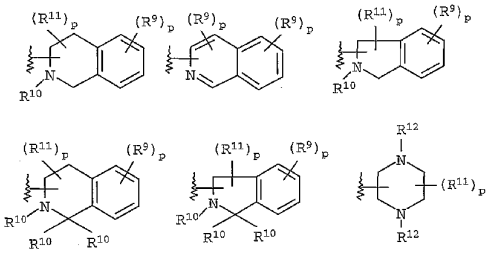
or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

G is CR^1 or N;

A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

L and L^1 are independently: hydrogen or together oxo;

T is:



R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

R^1 is independently:

hydrogen, $CONH(C_1$-C_8 alkyl), C_1-C_8 alkyl, (D)phenyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl or oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen which forms an amide bond when G is N;

R^2 is independently:

hydrogen,

halo

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is independently: aryl or thienyl;

wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of:

cyano, halo, C_1-C_8 alkyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl and C_1-C_4 haloalkyloxy;

R^4 is independently:

hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_3-C_7 cycloalkyl or $(CH_2)_nO(C_1$-C_8 alkyl), wherein n is 2-8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^9 is independently:

hydrogen,

hydroxy,

(D)cyano,

halo,

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkoxy,

C_3-C_7 cycloalkyl,

C_1-C_4 haloalkyl,

(D)heterocyclyl

(D)$C(O)R^8$,

(D)$C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$,

C_1-C_8 alkyl-$N(R^8)_2$,

(D)OR^8,

(D)$OCOR^8$,

(D)$OC(O)N(R^8)_2$,

(D)$N(R^8)_2$,

(D)$NR^8C(O)R^8$,

(D)$NR^8C(O)OR^8$,

(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$,

(D)$NR^8SO_2R^8$,

(D)SR^8,

(D)SOR^8,

(D)SO_2R^8, or

(D)$SO_2N(R^8)_2$;

each R^{10} is independently:

hydrogen, $(C_1$-$C_8)$alkyl, $C(O)C_1$-C_8 alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl;

each R^{11} is independently:

hydrogen,

C_1-C_8 alkyl,

(D)aryl,

(D)heteroaryl

$(CH_2)_nN(R^8)_2$,

$(CH_2)_nNR^8C(O)C_1$-C_4 alkyl,

$(CH_2)_nNR^8SO_2C_1$-C_4 alkyl,

$(CH_2)_nSO_2N(R^8)_2$,

$(CH_2)_n[O]_qC_1$-C_8 alkyl,

$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8COR^8$,

$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8SO_2R^8$,

$(CH_2)_n[O]_q$-heterocyclyl or

$(CH_2)_n[O]_q(C_1$-C_8 alkyl)-heterocyclyl; and

wherein n is 2-8;

each R^{12} is independently:

hydrogen,

C_1-C_8 alkyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl,

(D)phenyl

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)phenyl,

SO_2C_1-C_8 alkyl or

SO_2-phenyl;

D is a bond or $-(CH_2)_n-$;

n is 0-8;

p is 0-4;

q is 0-1;

r is 1-2; and

y is 0-1.

2. The compound of Claim 1, wherein the heterocycly is a 4-, 5- or 6-membered ring containing one nitrogen atom.

3. The compound of Claim 2, wherein the heterocyclyl is a 6-membered ring containing one nitrogen and one oxygen atom.

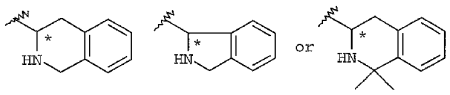
4. The compound of Claim 3, wherein R^3 is phenyl optionally para-substituted with fluoro, chloro, bromo, iodo, benzyloxy, methoxy or methyl.

5. The compound of Claim 4, wherein R^3 is phenyl para-substituted with chloro, fluoro or methoxy.

6. The compound of Claim 5, wherein R^4 is hydrogen.

7. The compound of Claim 6, wherein

$-(CH_2)_n$-T is:

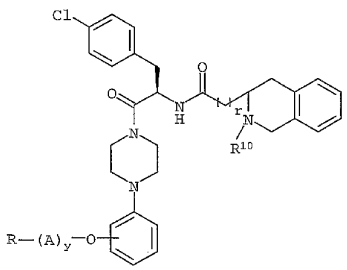


where

* denotes a chiral carbon atom having a R or S configuration.

8. The compound of Claim 7, wherein L and L^1 are together oxo and the chiral carbon has R configuration.

9. A compound of formula II,



(II)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;
r is 0 or 1;
y is 0 or 1;
D is a bond or $-(CH_2)_n-$;
n is 0-8;
R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^{10} is independently:

hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, $C(O)C_1$-C_8 alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl.

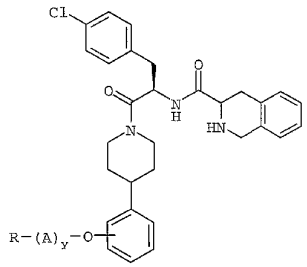
10. The compound of Claim 9, wherein $O-(A)_y-R$ is attached to ortho position of the phenyl ring.

11. The compound of Claim 10, wherein the heterocycly is a 4-, 5- or 6-membered ring containing one nitrogen atom.

12. The compound of Claim 11, wherein the nitrogen is substituted with one substituent selected from R^8 when y is 0.

13. The compound of Claim 11, wherein the heterocyclyl is a 6-membered ring containing one nitrogen and one oxygen atom.

14. A compound of formula III,



(III)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

y is 0 or 1;

D is a bond or $-(CH_2)_n-$;

n is 0-8;

R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8; and

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

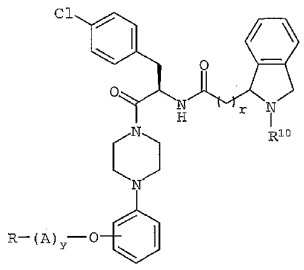
15. The compound of Claim 14, wherein O-$(A)_y$-R is attached to ortho position of the phenyl ring.

16. The compound of Claim 15, wherein the heterocycly is a 4-, 5- or 6-membered ring containing one nitrogen atom.

17. The compound of Claim 16, wherein the nitrogen is substituted with one substituent selected from R^8 when y is 0.

18. The compound of Claim 16, wherein the heterocyclyl is a 6-membered ring containing one nitrogen and one oxygen atom.

19. A compound of formula IV,



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

r is 0 or 1;

y is 0 or 1;

D is a bond or $-(CH_2)_n-$;

n is 0-8;

R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^{10} is independently:

hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, $C(O)C_1$-C_8 alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl.

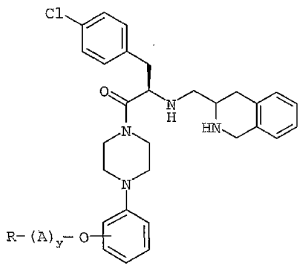
20. The compound of Claim 19, wherein O-$(A)_y$-R is attached to ortho position of the phenyl ring.

21. The compound of Claim 20, wherein the heterocycly is a 4-, 5- or 6-membered ring containing one nitrogen atom.

22. The compound of Claim 21, wherein the nitrogen is substituted with one substituent selected from R^8 when y is 0.

23. The compound of Claim 21, wherein the heterocyclyl is a 6-membered ring containing one nitrogen and one oxygen atom.

24. A compound of formula V,



(V)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

y is 0 or 1;

D is a bond or $-(CH_2)_n-$;

n is 0-8;

R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

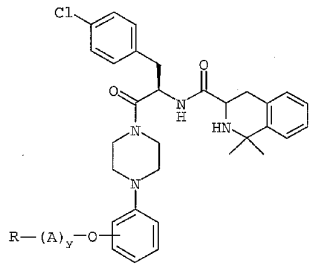
25. The compound of Claim 24, wherein O-$(A)_y$-R is attached to ortho position of the phenyl ring.

26. The compound of Claim 25, wherein the heterocycly is a 4-, 5- or 6-membered ring containing one nitrogen atom.

27. The compound of Claim 26, wherein the nitrogen is substituted with one substituent selected from R^8 when y is 0.

28. The compound of Claim 26, wherein the heterocyclyl is a 6-membered ring containing one nitrogen and one oxygen atom.

29. A compound of formula VI,



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

y is 0 or 1;

D is a bond or $-(CH_2)_n-$;

n is 0-8;

R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

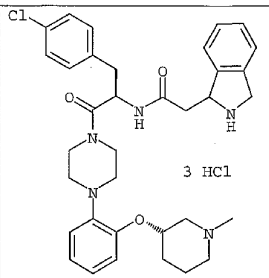
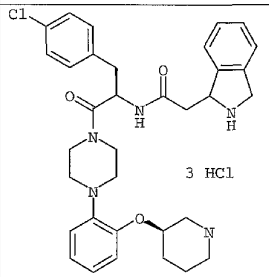
30. The compound of Claim 29, wherein O-$(A)_y$-R is attached to ortho position of the phenyl ring.

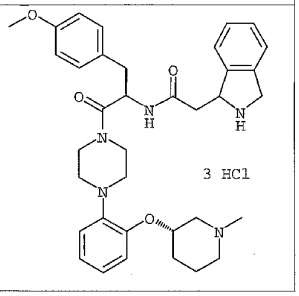
31. The compound of Claim 30, wherein the heterocycly is a 4-, 5- or 6-membered ring containing one nitrogen atom.

32. The compound of Claim 31, wherein the nitrogen is substituted with one substituent selected from R^8 when y is 0.

33. The compound of Claim 31, wherein the heterocyclyl is a 6-membered ring containing one nitrogen and one oxygen atom.

34. A compound selected from the group consisting of:

Name of Compound	Compound
(N-(1-(4-R-chlorobenzyl)-2-{4-[2-(1-methyl-S-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-aceamide, trihydrochloride	
(N-(1-(4-R-chlorobenzyl)-2-oxo-2-{4-[2-(R-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-aceamide, trihydrochloride	

Name of Compound	Compound
2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-N-(1-(4-methoxy-benzyl)-2-{4-[2-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-acetamide, trihydrochloride	

35. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutical carrier and at least one compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof as recited in Claim 1.

36. The pharmaceutical composition of Claim 35, which comprises a second active ingredient selected from the group consisting of: an insulin sensitizer, insulin mimetic, sulfonylurea, alpha-glucosidase inhibitor, HMG-CoA reductase inhibitor, sequestrant cholesterol lowering agent, beta 3 adrenergic receptor agonist, neuropeptide Y antagonist, phosphodiester V inhibitor, and an alpha 2 adrenergic receptor antagonist.

37. A process of making a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salt or stereoisomers thereof as recited in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

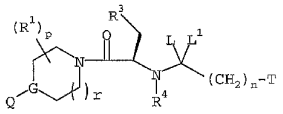
38. A method of preventing or treating obesity in a mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I as recited in Claim 1.

39. A method of preventing or treating diabetes mellitus in a mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I as recited in Claim 1.

40. A method of preventing or treating male or female sexual dysfunction in a mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I as recited in Claim 1.

41. The method of 40, wherein the male or female sexual dysfunction is erectile dysfunction.

42. A process for preparing a compound of formula I:



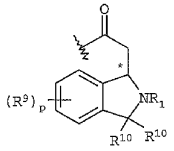
(I)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

G is CR^1 or N;

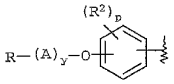
A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

-CLL^1-$(CH_2)_n$-T is:



wherein R_1 is hydrogen, C_1-C_8 alkyl, Boc, CBZ, FMOC, phenyl or (C_1-C_8 alkyl)phenyl;

Q represents a moiety:



R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,

$NR^8SO_2R^8$ or

$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;

heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and

wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

R^1 is independently:

hydrogen, $CONH(C_1$-C_8 alkyl), C_1-C_8 alkyl, (D)phenyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl or oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen which forms an amide bond when G is N;

R^2 is independently:
hydrogen,
halo
C_1-C_8 alkyl,
C_1-C_8 alkylsulfonyl,
(D)C_3-C_7 cycloalkyl or
C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is independently: aryl or thienyl;
wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of:
cyano, halo, C_1-C_8 alkyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl and C_1-C_4 haloalkyloxy;

R^4 is independently:
hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_3-C_7 cycloalkyl or $(CH_2)_nO(C_1$-C_8 alkyl), wherein n is 2-8;

each R^8 is independently:
hydrogen,
phenyl
C_1-C_8 alkyl,
C_1-C_8 alkylsulfonyl,
$C(O)C_1$-C_8 alkyl,
C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^9 is independently:

hydrogen,

hydroxy,

(D)cyano,

halo,

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkoxy,

C_3-C_7 cycloalkyl,

C_1-C_4 haloalkyl,

(D)heterocyclyl

(D)$C(O)R^8$,

(D)$C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$,

C_1-C_8 alkyl-$N(R^8)_2$,

(D)OR^8,

(D)$OCOR^8$,

(D)$OC(O)N(R^8)_2$,

(D)$N(R^8)_2$,

(D)$NR^8C(O)R^8$,

(D)$NR^8C(O)OR^8$,

(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$,

(D)$NR^8SO_2R^8$,

(D)SR^8,

(D)SOR^8,

(D)SO_2R^8, or

(D)$SO_2N(R^8)_2$;

each R^{10} is independently:

hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, C(O)C_1-C_8 alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl;

D is a bond or -$(CH_2)_n$-;

n is 0-8;

p is 0-4;

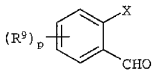
q is 0-1;

r is 1-2; and

y is 0-1;

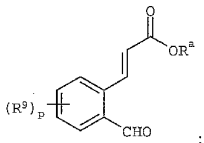
comprising the steps of:

a) reacting a compound having a structural formula 1,



(1)

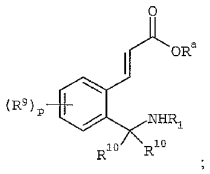
with CH_2CH=C(O)OR^a wherein R^a is hydrogen or C_1-C_8 alkyl and X is halo, in the presence of a catalyst and a base in a suitable organic solvent to give the compound of formula 2,



;

(2)

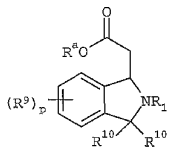
b) reductively aminating the compound of formula 2 in the presence of amine in an acidic condition to give a compound of formula 3,



;

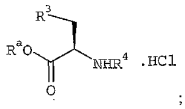
(3)

c) cyclizing the compound of formula 3 by Michael addition to give a compound of formula 4 or stereoisomers thereof,



(4)

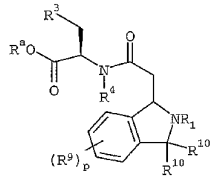
d) coupling the compound of formula 4 or stereoisomers thereof, wherein R^a of compound 4 is H, with a compound of formula 5,



;

(5)

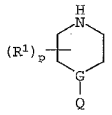
wherein R^a of compound 5 is C_1-C_8 alkyl, to give a compound of formula 6;



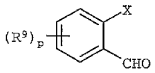
(6)

;and

e) coupling the compound of formula 6, wherein R^a is H, with a compound having a structural,



to afford the compound of formula 1.

43. The process of Claim 42, wherein  in Step (a) is 2-boromobenzaldehydes.

44. The process of Claim 43, wherein $CH_2CH=C(O)OR$ in Step (a) is methylacrylate.

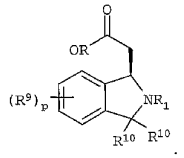
45. The process of Claim 44, wherein the catalyst in Step (a) is selected from the group consisting of: $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$, $Pd(Ph_3P)_4Cl_2$, $Pd(Ph_3P)_4$, $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$/CuI,

$Pd(OAc)_2/Ph_3P$-Bu_4NBr, $Pd(Ph_3P)_4Cl_2/H_2$ and $Pd(OAc)_2/P(O\text{-}tol)_3$; and wherein the base in Step (a) is NR_3 wherein R is hydrogen or C_1-C_8 alkyl.

46. The process of Claim 45, wherein the amine in Step (b) is selected from the group consisting of: benzylamine, alpha-methylbenzylamine and $BocNH_2$.

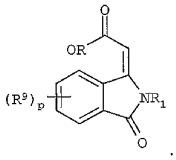
47. The process of Claim 46, wherein the Step (b) further comprises reducing of intermediate imine compound in the presence of reducing agent, the reducing agent being selected from the group consisting of: $NaCNBH_3$, $Na(OAc)_3BH$, $NaBH_4/H+$, and a combination of Et_3SiH and TFA in CH_3CN or CH_2Cl_2.

48. The process of Claim 47, wherein the stereoisomer of compound of formula 4 in Step (c) is a compound of formula 4a.



(4a)

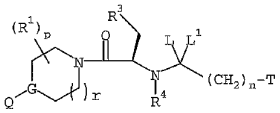
49. The process of Claim 48, wherein the compound of formula 4a is prepared by asymmetric hydrogenation of a compound having structural formula,



50. The process of Claim 49, wherein the Michael addition in Step (c) is carried out in a basic workup condition.

51. The process of Claim 42, wherein the Step (e) further comprises deprotecting or protecting of the compound of formula (4) at NR_1.

52. A process for preparing a compound of formula I:



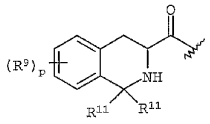
(I)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

G is CR^1 or N;

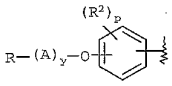
A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

$-CLL^1-(CH_2)_n-T$ is:



;

Q represents a moiety:



R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,

$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,
$NR^8SO_2R^8$ or
$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;
heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and
wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

R^1 is independently:
hydrogen, $CONH(C_1$-C_8 alkyl), C_1-C_8 alkyl, (D)phenyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl or oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen which forms an amide bond when G is N;

R^2 is independently:
hydrogen,
halo
C_1-C_8 alkyl,
C_1-C_8 alkylsulfonyl,
(D)C_3-C_7 cycloalkyl or
C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is independently: aryl or thienyl;
wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of:

cyano, halo, C_1-C_8 alkyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl and C_1-C_4 haloalkyloxy;

R^4 is independently:

hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_3-C_7 cycloalkyl or $(CH_2)_nO(C_1$-C_8 alkyl), wherein n is 2-8;

each R^8 is independently:

hydrogen,
phenyl
C_1-C_8 alkyl,
C_1-C_8 alkylsulfonyl,
$C(O)C_1$-C_8 alkyl,
C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
(D)C_3-C_7 cycloalkyl or
$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^9 is independently:

hydrogen,
hydroxy,
(D)cyano,
halo,
C_1-C_8 alkyl,
C_1-C_8 alkoxy,
C_3-C_7 cycloalkyl,
C_1-C_4 haloalkyl,

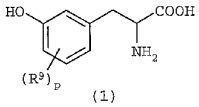
(D)heterocyclyl
(D)C(O)R^8,
(D)C(O)$(CH_2)_nN(R^8)_2$,
C_1-C_8 alkyl-$N(R^8)_2$,
(D)OR^8,
(D)$OCOR^8$,
(D)$OC(O)N(R^8)_2$,
(D)$N(R^8)_2$,
(D)$NR^8C(O)R^8$,
(D)$NR^8C(O)OR^8$,
(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$,
(D)$NR^8SO_2R^8$,
(D)SR^8,
(D)SOR^8,
(D)SO_2R^8, or
(D)$SO_2N(R^8)_2$;

each R^{11} is independently: hydrogen or (C_1-C_8)alkyl;

D is a bond or -$(CH_2)_n$-;
n is 0-8;
p is 0-4;
q is 0-1;
r is 1-2; and
y is 0-1;

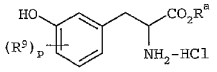
comprising the steps of:

a) esterifying a compound of formula 1,



(1)

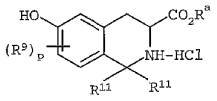
with an alcohol R^aOH to form a compound of formula 2,



(2)

wherein R^a is C_1-C_4 alkyl or (D)phenyl;

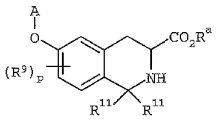
b) reacting a compound of formula 2 with $R^{11}COR^{11}$ to form a compound of formula 3,



(3)

wherein R^{11} is independently hydrogen or C_1-C_4 alkyl;

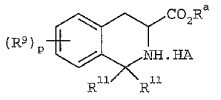
c) reacting a compound of formula 3 with an activating group to form a compound of formula 4,



(4)

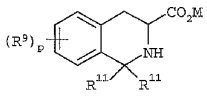
wherein A is an activating group;

d) deoxygenating the compound of formula 4 by hydrogenation to afford a compound of formula 5,



(5) ;

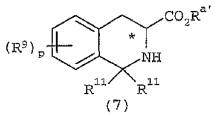
e) optionally reacting the compound of formula 5 with an inorganic base to form a compound of formula 6,



(6)

wherein HA is an acidic and M is a univalent cation;

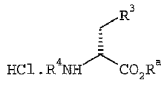
f) resolving the compound of formula 5 or formula 6 to afford a chiral compound of formula 7,



(7)

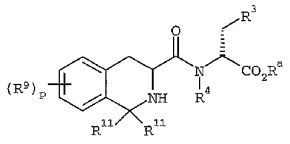
wherein M is hydrogen and $R^{a'}$ is.H or R^a;

g) coupling the compound of formula 7 with a compound of formula 8,



(8)

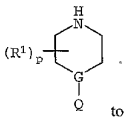
to afford a compound of formula 9,



(9)

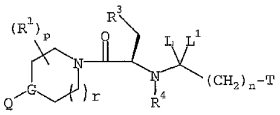
; and

h) coupling the compound of formula 9 with a compound having a



formula, to afford a compound of formula I.

53. A process for preparing a compound of formula I:



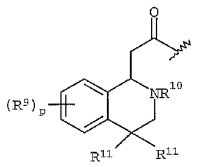
(I)

or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

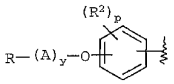
G is CR^1 or N;

A is C_1-C_8 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl;

$-CLL^1-(CH_2)_n-T$ is:



Q represents a moiety:



R is: when y is 1;

$N(R^8)_2$,

NR^8COR^8,

$NR^8CON(R^8)_2$,

$NR^8C(O)OR^8$,
$NR^8C(R^8)=N(R^8)$,
$NR^8SO_2R^8$ or
$NR^8SO_2N(R^8)_2$;

R is: when y is 0 or 1;
Heterocyclyl, provided that when y is 0, a heteroatom is not directly connected to oxygen or adjacent to a carbon that connected to oxygen; and
wherein the heterocyclyl contains at least one nitrogen in the ring and is optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8;

R^1 is independently:
hydrogen, $CONH(C_1\text{-}C_8$ alkyl), $C_1\text{-}C_8$ alkyl, (D)phenyl, $(D)C_3\text{-}C_7$ cycloalkyl or oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen which forms an amide bond when G is N;

R^2 is independently:
hydrogen,
halo
$C_1\text{-}C_8$ alkyl,
$C_1\text{-}C_8$ alkylsulfonyl,
$(D)C_3\text{-}C_7$ cycloalkyl or
$C_1\text{-}C_4$ haloalkyl;

R^3 is independently: aryl or thienyl;
wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of:

cyano, halo, C_1-C_8 alkyl, (D)C_3-C_7 cycloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl and C_1-C_4 haloalkyloxy;

R^4 is independently:

hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_3-C_7 cycloalkyl or $(CH_2)_nO(C_1$-C_8 alkyl), wherein n is 2-8;

each R^8 is independently:

hydrogen,

phenyl

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkylsulfonyl,

$C(O)C_1$-C_8 alkyl,

C(O)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2-aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,

SO_2C_1-C_8 alkyl,

(D)C_3-C_7 cycloalkyl or

$(CH_2)_nC_1$-C_4 haloalkyl, wherein n is 1-8;

each R^9 is independently:

hydrogen,

hydroxy,

(D)cyano,

halo,

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkoxy,

C_3-C_7 cycloalkyl,

C_1-C_4 haloalkyl,
(D)heterocyclyl
(D)$C(O)R^8$,
(D)$C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$,
C_1-C_8 alkyl-$N(R^8)_2$,
(D)OR^8,
(D)$OCOR^8$,
(D)$OC(O)N(R^8)_2$,
(D)$N(R^8)_2$,
(D)$NR^8C(O)R^8$,
(D)$NR^8C(O)OR^8$,
(D)$NR^8C(O)N(R^8)_2$,
(D)$NR^8SO_2R^8$,
(D)SR^8,
(D)SOR^8,
(D)SO_2R^8, or
(D)$SO_2N(R^8)_2$;

each R^{10} is independently:
hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, $C(O)C_1$-C_8 alkyl, aryl C_3-C_7 cycloalkyl, or protecting group selected from Boc, CBZ or FMOC;

each R^{11} is independently: hydrogen or (C_1-C_8)alkyl;

D is a bond or $-(CH_2)_n-$;

n is 0-8;

p is 0-4;

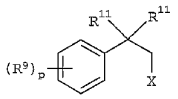
q is 0-1;

r is 1-2; and

y is 0-1;

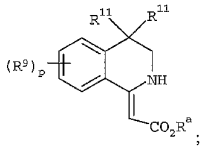
comprising the steps of:

a) reacting a compound formula 1:



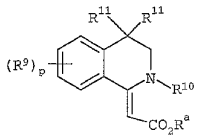
(1)

wherein X is halo, and R^{11} is independently, hydrogen or C1-C4 alkyl, with $CNCH_2CO_2R^a$ wherein R^a is C_1-C_8 alkyl or benzyl to afford a compound of formula 2:



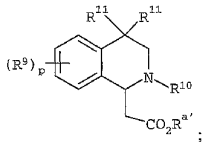
(2);

b) protecting the compound of formula 2 to form the compound of formula 3:



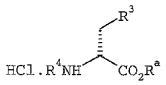
(3)

c) hydrogenating the compound of formula 3 to afford a compound of formula 4:



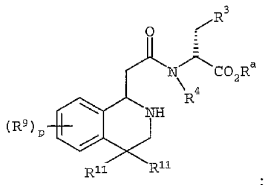
(4);

d) coupling the compound of formula 4 wherein $R^{a'}$ is hydrogen or R^a, with a compound of formula 5,



(5)

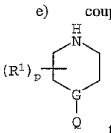
to afford a compound of formula 6,



;

(6)

e) coupling the compound of formula 6 with a compound having a



formula, to afford a compound of formula I.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/059117 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 413/14, 401/14, 401/12, 403/12, A61K 31/495, 31/44

(21) International Application Number: PCT/US02/00515

(22) International Filing Date: 23 January 2002 (23.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/263,471 23 January 2001 (23.01.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRINER, Karin [CH/US]; 7649 Pinesprings East Drive, Indianapolis, IN 46256 (US). DOECKE, Christopher, William [AU/US]; 7515 East 80th Street, Indianapolis, IN 46256 (US). MANCUSO, Vincent [BE/BE]; Lilly MSG Development Centre S.A, Parc Scientifique de Louvain-la-Neuve, Rue Granbompre', 11, B-1338 Mont-Saint-Guibert (BE). MARTINELLI, Michael, John [US/US]; 1935 Mulsanne Drive, Zionsville, IN 46077 (US). RICHARDSON, Timothy, Ivo [US/US]; 8123 Shottery Terrace, Indianapolis, IN 46268 (US). ROTHHAAR, Roger, Ryan [US/US]; 5282 West 775 South, Reelsville, IN 46171 (US). SHI, Qing [US/US]; 13138 Pennegle Drive, Carmel, IN 46033 (US). XIE, Chaoyu [CN/US]; 5705 Ottawa Pass, Carmel, IN 46033 (US).

(74) Agents: JANG, Soonhee et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

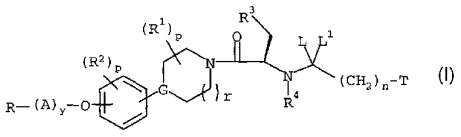
as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent

[Continued on next page]

WO 02/059117 A1

(54) Title: PIPERAZINE- AND PIPERIDINE-DERIVATIVES AS MELANOCORTIN RECEPTOR AGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to melanocortin receptor agonists of formula I,which is useful in the treatment of obesity, diabetes and male and/or female sexual dysfunction.

WO 02/059117 A1

(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:
6 November 2003

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 45/2003 of 6 November 2003, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/00515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/14 C07D401/14 C07D401/12 C07D403/12 A61K31/495 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 74679 A (PATCHETT ARTHUR A ;PLOEG LEONARDUS H T V D (US); SEBHAT IYASSU (US)) 14 December 2000 (2000-12-14) cited in the application Compounds (I), especially those exemplified on p. 17-22 claim 1 -----	1-53

☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 June 2002	11/06/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fritz, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

rnational Application No
rCT/US 02/00515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0074679 A	14-12-2000	AU	5306800 A	28-12-2000
		EP	1187614 A1	20-03-2002
		WO	0074679 A1	14-12-2000
		US	6350760 B1	26-02-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 45/00	Ａ６１Ｐ 3/04		４Ｈ０３９
Ａ６１Ｐ 3/04	Ａ６１Ｐ 3/10		
Ａ６１Ｐ 3/10	Ａ６１Ｐ 15/10		
Ａ６１Ｐ 15/10	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ 43/00	Ｃ０７Ｄ 217/12		
Ｃ０７Ｄ 217/12	Ｃ０７Ｄ 401/12		
Ｃ０７Ｄ 401/12	Ａ６１Ｋ 37/02		
// Ｃ０７Ｂ 61/00	Ｃ０７Ｂ 61/00	３００	
Ｃ０７Ｍ 7:00	Ｃ０７Ｍ 7:00		

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カリン・ブリナー
アメリカ合衆国４６２５６インディアナ州インディアナポリス、パインスプリングズ・イースト・ドライブ７６４９番
(72)発明者 クリストファー・ウィリアム・ドーク
アメリカ合衆国４６２５６インディアナ州インディアナポリス、イースト・８０ストリート７５１５番
(72)発明者 ヴァンサン・マンコソ
ベルギー５６５１ティールーシャトー、リュ・デ・オーープレ２７番
(72)発明者 マイケル・ジョン・マーティネッリ
アメリカ合衆国４６０７７インディアナ州ザイオンズビル、マルサン・ドライブ１９３５番
(72)発明者 ティモシー・アイボ・リチャードソン
アメリカ合衆国４６２６８インディアナ州インディアナポリス、ショッタリー・テラス８１２３番
(72)発明者 ロジャー・ライアン・ロスハール
アメリカ合衆国４６１７１インディアナ州リールズビル、ウエスト・７７５・サウス５２８２番
(72)発明者 キン・シ
アメリカ合衆国４６０３３インディアナ州カーメル、ペンイーグル・ドライブ１３１３８番
(72)発明者 シェ・チャオユ
アメリカ合衆国４６０３３インディアナ州カーメル、オタワ・パス５７０５番

Ｆターム(参考) 4C034 AF01
4C063 AA01 BB07 CC10 CC15 DD03 DD06 DD10 EE01
4C084 AA19 MA02 NA05 ZA70 ZA81 ZC35 ZC41
4C086 AA01 AA03 AA04 BC21 BC50 BC73 GA07 GA12 MA01 MA02
MA04 NA14 ZA70 ZA81 ZC35 ZC41
4C204 BB01 BB09 CB04 DB22 EB02 FB01 GB01
4H039 CA21 CG20